

**Über die Wirkung von Arwin
in der Nachbehandlung der Spätlysetherapie
peripherer arterieller Verschlüsse**

Hans Roth

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Über die Wirkung von Arwin in der Nachbehandlung der
Spätlysetherapie peripherer arterieller Verschlüsse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Hans Roth

aus

München

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr.med. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1976



I n h a l t s v e r z e i c h n i s

1.0.	Einleitung	1
1.1.	Streptokinase	3
1.1.1.	Biochemie und Physiologie der Streptokinase	3
1.1.2.	Therapeutische Probleme der Streptokinase	11
1.1.3.	Indikationen und Kontraindikationen für die Streptokinasetherapie	14
1.2.	Anhang: Urokinase	16
1.3.	Arwin	19
1.3.1.	Klinische Symptome beim Menschen nach dem Biß der Malayischen Grubenotter	19
1.3.2.	In-vitro-Beobachtungen der Wirkung zweier Fraktionen des Rohgiftes auf Fibrinogen	21
1.3.3.	Biochemie, Physiologie und Toxikologie des Arwin	23
1.3.4.	Therapeutische Probleme des Arwin	26
1.3.5.	Indikationen und Kontraindikationen für die Arwintherapie	30
2.	Eigene Versuche und Beobachtungen	32
2.1.	Diagnostik	32
2.1.1.	Symptome, klinische Untersuchungen	32
2.1.2.	Oszillographie und Angiographie	33
2.2.	Art und Alter der arteriellen Gefäßveränderungen	34
2.3.	Patientengut	35
2.4.	Versuchsanordnung	40
2.4.1.	Viskosität	40
2.4.2.	Fibrinogen	43

2.4.3.	Hämatokrit	45
2.4.4.	Plättchenaggregationstest (PAT)	46
2.4.5.	Weitere Laboruntersuchungen	49
3.	Ergebnisse	51
4.	Diskussion	66
5.	Zusammenfassung	74
6.	Literaturverzeichnis	75

1.0. E i n l e i t u n g

In der Morbiditätsstatistik gewinnen die arteriellen Verschlusskrankheiten immer mehr an Bedeutung, bedingt durch den in den letzten Jahrzehnten sprunghaften Anstieg der entsprechenden Risikofaktoren (Zigarettenrauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hyperurikämie). Bei Zusammentreffen zweier oder mehrerer dieser Faktoren ist eine potenzierte Gefährdung hinsichtlich der Erkrankungs-wahrscheinlichkeit des Betreffenden vorhanden.

Die Möglichkeiten einer Wiederherstellung der normalen Strombahnverhältnisse lagen früher ausschließlich auf chirurgischem Gebiet, wo mit Embolektomien, Thromboendarteriektomien und Transplantaten erstaunliche Erfolge erzielt werden konnten. Durch den Einsatz von Streptokinase war es später möglich, auf medikamentösem Weg eine Auflösung von frischen intravasalen Thromben herbeizuführen. Schließlich stellte sich heraus, daß auch ältere arterielle Gefäßverschlüsse unter bestimmten Voraussetzungen einer thrombolytischen Behandlung zugänglich sein können. In allen Fällen einer primär erfolgreichen Lyse besteht die Möglichkeit eines Reverschlusses, der umso häufiger auftritt, je schlechter die Ausstrombahn ist, d.h. je ausgedehntere stenosierende und obliterierende Gefäßveränderungen jenseits des verschlossenen Segments vorliegen.

Die symptomatische konservative Therapie arterieller Durchblutungsstörungen bestand bislang in der Empfehlung einer Trainingsbehandlung und der Anwendung vasoaktiver Stoffe, deren Wirksamkeit jedoch äußerst problematisch ist. Im Stadium III und IV der obliterierenden Angiopathien hat, wenn nicht durch thrombolytische Therapie eine anhaltende Wiederherstellung der Strombahn möglich war, die konservative Behandlung vielfach versagt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Versuch, mit Hilfe eines neuen Therapieprinzips eine Verbesserung der Durchblutung bei Patienten des Stadiums III und IV zu

erreichen: einer Lysetherapie mit Streptokinase folgt - in einigen Fällen durch eine kurzdauernde Heparin-gabe unterbrochen - über einen längeren Zeitraum die Behandlung mit Arwin, einer hochgereinigten Fraktion des Giftes der Malayischen Grubenotter. Bei dem Einsatz dieses Pharmakons, dessen Wirkungsprinzip in einer Verminderung der Blutviskosität über eine Zerstörung des Fibrinogenmoleküls besteht, ließen wir uns von zwei Überlegungen leiten: 1. bei erfolgreicher Lyse Ersatz der Antikoagulantienbehandlung mit Heparin durch Arwin, um möglicherweise dadurch eine Senkung der Reverschlußrate herbeizuführen; 2. bei Fehlschlag der Lysebehandlung eine viskositätsbedingte Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse in der Endstrombahn und eine verstärkte Kollateralenbildung anzustreben.

1.1. S t r e p t o k i n a s e

Pathogene Streptokokken produzieren verschiedene Toxine, die z.T. Enzymcharakter besitzen, z.B. Streptolysin O, Streptolysin S, Hyaluronidase, erythrogenes Toxin usw. In diese Gruppe gehört auch die Streptokinase, deren Aufgabe es ist, Fibrin anzudauen und damit dem Erreger einen Weg zu bahnen. Seit über einem Jahrzehnt ist es nun gelungen, diesen ursprünglich pathogen wirkenden Mechanismus für die Therapie von Erkrankungen, die im weitesten Sinn mit einer pathologischen Fibrinbildung einhergehen, nutzbar zu machen.

Schon 1933 beobachtete der Amerikaner TILLET die fibrinolytischen Eigenschaften von Streptokokkenkulturen und behandelte damit Wunden und sogar Pleuraergüsse, um das darauf gebildete Fibrin zu beseitigen (1). Eine systemische Anwendung von Streptokokkenextrakten, d.h. eine Infundierung in den Blutkreislauf, wurde erst 1959 von JOHN-SON und MCCARTY versucht (2). Es ist klar, daß dies einen gewaltigen Fortschritt, zugleich aber auch ein großes Risiko bedeutete; die Extrakte waren zwar hochgereinigt, stellten aber wegen ihres hohen Proteingehalts doch mehr oder weniger potente Allergene dar, und die mögliche negative Konsequenz bestand immer in der Gefahr des (eventuell tödlichen) anaphylaktischen Schocks.

1.1.1. B i o c h e m i e u n d P h y s i o l o g i e d e r S t r e p t o k i n a s e

Streptokinase ist ein Polypeptid und hat ein Molekulargewicht von 47000. In der Immunelektrophorese verhält sie sich wie ein α_2 -Globulin und sedimentiert in der Ultrazentrifuge einheitlich mit $S = 3,2$ (3).

In Wasserstoffbrücken spaltenden chemischen Substanzen (5 M Guanidinlösung, bzw. 8 M Harnstoff) erniedrigt sich

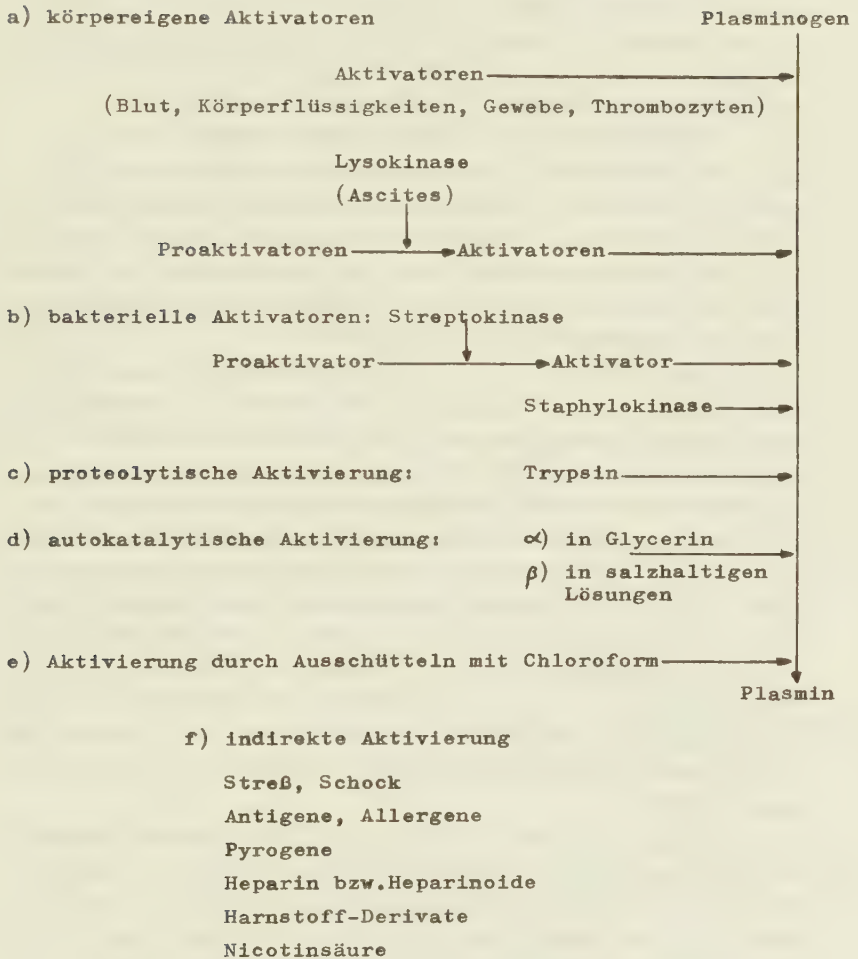
der Sedimentationskoeffizient auf $\eta = 1,6$ bzw. $1,8$. Dabei werden Molekulargewichte von 50300 bzw. 47600 errechnet (4). Diese Tatsache beweist, daß das Streptokinase-molekül nicht aus verschiedenen Untereinheiten besteht, sondern sich lediglich auffaltet.

Das Molekül besteht aus 18 verschiedenen Aminosäuren, wobei Asparaginsäure etwa 15% und Glutaminsäure etwa 12% der Aminosäurenreste ausmachen. Da es weder Cystin noch Cystein enthält, kann man annehmen, daß es sich beim Streptokinase-molekül um eine unverzweigte Polypeptidkette handelt.

Für die fibrinolytische Wirksamkeit der Streptokinase ist entscheidend, daß diese in der Lage ist, auf einem noch zu beschreibenden Weg die Plasminkonzentration im Blut zu erhöhen. Zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse sind einige Analogien feststellbar: die inaktiven Vorstufen der entscheidenden Enzyme, Thrombin bzw. Plasmin, sind im Blut dauernd als Prothrombin bzw. Plasminogen enthalten. Durch eine Kaskade von Aktivierungsschritten, an der die meisten der 13 Blutgerinnungsfaktoren beteiligt sind, wird Prothrombin in Thrombin umgewandelt; dieses schließlich katalysiert die zentrale Reaktion der Hämostase Fibrinogen $\rightarrow$ Fibrin.

Bei der Fibrinolyse kann die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin durch sehr unterschiedliche, sowohl körpereigene als auch körperfremde Substanzen gefördert werden. Diese verschiedenen Möglichkeiten sind in Tabelle 1 zusammengestellt (s.S.5).

Tabelle 1 : Aktivierungs-Schema



(Aus: Zekorn, D., Biochemische Grundlagen der Thrombolyse-
therapie mit Streptokinase. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 48)

Plasminogen selbst ist ein Glykoproteid mit 8-10% Kohlenhydratanteil und einem Molekulargewicht von ca. 89000. Die Umwandlung in Plasmin geschieht nicht durch Spaltung des Moleküls, sondern besteht lediglich in der Öffnung einer Arginyl-Valin-Bindung.

Plasmin ist ein proteolytisches Enzym, allerdings nicht hochspezifisch, da es neben Fibrin auch andere Proteine, wie Fibrinogen, Faktor V und Faktor VIII angreift. Einer unkontrollierten Fibrinolyse bei einer Hyperplasminämie beugt der Organismus durch die Antiplasminie vor, ähnlich wie das Vorhandensein von Antithrombinen das Blut vor einer schlagartigen Gerinnung schützt.

Man kennt heute drei Protease-Inhibitoren, die als Antiplasminie wirken (5): das α_2 -Makroglobulin (Konzentration 220-380 mg%), das Antithrombin III (30-40 mg%) und das α_1 -Antitrypsin (210-500 mg%). Die beiden ersteren wirken als Sofortinhibitoren, wobei das α_2 -Makroglobulin das Plasmin nur reversibel bindet und deswegen vielleicht als Plasminspeicher in Frage kommt. Das α_1 -Antitrypsin hingegen wirkt als Progressivhemmstoff und hemmt das Plasmin irreversibel; seine Inhibitorkapazität beträgt etwa 92% der gesamten Antiplasminkapazität des Plasmas. Bei der Behandlung mit Streptokinase kann noch ein weiterer Plasmininhibitor, das Antithrombin VI, auftreten. Dieses ist ein Spaltprodukt des Fibrinogens; wahrscheinlich hemmt es auch die Thrombozytenaggregation.

Wie stellt man sich nun den Aktivierungsmechanismus der Streptokinase auf molekularer Ebene vor? Die Tatsache, daß die Streptokinase Rinderplasminogen nicht aktivieren kann, sondern streng spezifisch nur das humanfibrinolytische System beeinflußt, läßt zwei Schlußfolgerungen zu:

1. Das menschliche Blutplasma muß einen Faktor enthalten, der im Rinderplasma nicht vorhanden ist. Dieser wird in der Forschung als Proaktivator bezeichnet. Aus dieser ersten Behauptung läßt sich ableiten, daß 2. Streptokinase im Gegensatz z.B. zur Urokinase kein Enzym ist. Als Protease müßte sie auch tierisches Protein spalten können. Auch kann

Durch Anlagerung der Streptokinase an Proaktivator-Plasminogen entsteht der Aktivator, der nun seinerseits weitere PP-Moleküle ohne Streptokinase in Plasmin umzuwandeln vermag.

Aufgrund von quantitativen Untersuchungen und stöchiometrischen Berechnungen ist man zu dem Ergebnis gekommen, daß ein Molverhältnis PP:SK=10:1 zu einem Maximum an Plasmin im Blut führt (Abb.2). Wird das Verhältnis kleiner gehalten, entsteht mehr Aktivator und entsprechend weniger Plasmin. Dies ist für den Vorgang der Thrombolyse an sich nicht ohne Bedeutung.

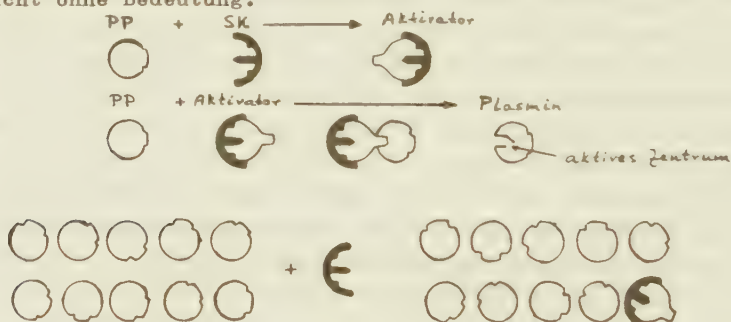


Abb.2 Proaktivator-Plasminogen (PP)-Aktivierung durch Streptokinase (SK): Der PP-SK-Komplex wirkt als Aktivator; er kann andere PP-Moleküle sterisch in Plasmin umformen. Dabei wird das aktive Zentrum freigelegt. Maximale fibrinolytische Aktivität entsteht bei Umwandlung jedes zehnten PP in Aktivator. Die Komplexbildung weiterer PP-Moleküle mit SK führt zu einer Abnahme von Plasmin zugunsten von Aktivator.

(Aus: Thrombolytische Therapie. Symp.d.Dtsch. Ges.f.Angiologie, 4.Jahrestagung, München 27. u.28.10.66)

Es müssen zunächst die einzelnen Thrombusarten pathologisch-anatomisch kurz charakterisiert werden. Nach der Unterscheidung von ZAHN (1875) gibt es drei Arten von Blutgerinnseln:

1. Der weiße Abscheidungs- oder Agglutinations-thrombus besteht im wesentlichen aus Thrombozytenbälkchen, die von einer schmalen Fibrinlamelle umgeben sind. Zwischen den Bälkchen befindet sich ein mehr oder minder dichtes Fibrinnetz mit einer unterschiedlichen Zahl von Erythrozyten und Leukozyten.

2. Der rote, obturierende oder Gerinnungsthrombus enthält zum größten Teil Erythrozyten, die von einem feinen Netzwerk aus Fibrinfasern umgeben sind und an der Gerinnseloberfläche durch eine Fibrinlamelle vom Blutstrom abgegrenzt werden.

3. Der gemischte Thrombus enthält Bestandteile von weißen und roten Thromben in wechselndem Ausmaß.

Über den Angriffsmechanismus der Streptokinase an den Thromben gibt es verschiedene, sich z.T. widersprechende Theorien. Man ist jedoch allgemein der Ansicht, daß reine weiße Thromben durch Streptokinase nicht lysierbar sind. SHERRY vertrat 1959 die Ansicht, daß man von einer reinen Endothrombolyse ausgehen könne, da Proaktivator-Plasminogen an den Fibrinfasern im Inneren des Thrombus angereichert sei und die hineindiffundierende Streptokinase die Umwandlung in Plasmin im Thrombus bewerkstellige (7). Demgegenüber besagt die Theorie von GOTTLÖB und BLÜMEL (1966), daß im Inneren des Gerinnsels eine Plasminogenverarmung eintrete. Plasmatisches Plasminogen werde an den Thrombusrand adsorbiert und durch die sowohl innerhalb als auch außerhalb sich befindende Streptokinase aktiviert (8,9).

Man wird sehr wahrscheinlich davon ausgehen müssen, daß sowohl die Endo- als auch die Exothrombolyse bei der Verkleinerung von Blutgerinnseln eine Rolle spielen. HARMS hat fibrinreiche Speckhautgerinnsel in einer Proaktivator-Plasminogen-freien Lösung inkubiert und dieser Streptokinase zugesetzt (10). Die Tatsache, daß die Gerinnsel aufgelöst

wurden, läßt darauf schließen, daß in den Thromben genügend Proaktivator-Plasminogen vorhanden gewesen sein muß.

Bei der Betrachtung dieses Problems spielt allerdings der Zeitfaktor eine wichtige Rolle (11). Aus experimentellen Untersuchungen konnten folgende Ergebnisse gewonnen werden:

1. Ganz frische, noch nicht retrahierte Thromben können praktisch allein durch eine Endothrombolyse aufgelöst werden, da sie Plasminogen enthalten, welches durch die hineindiffundierende Streptokinase in Plasmin umgewandelt wird.

2. Maximal zwei Tage alte retrahierte Thromben exprimieren das in ihnen enthaltene Plasminogen. Eine Lyse von innen heraus ist deshalb innerhalb dieser Zeitspanne nicht möglich. In diesem Fall muß man bestrebt sein, im Plasma eine lytische Restaktivität zu erhalten, damit der Thrombus von außen angedaut werden kann. Dies darf nur mit einer nicht zu hoch dosierten Streptokinasebehandlung versucht werden, die das Plasminogen im Blut vorwiegend in Plasmin und weniger in Aktivator umwandelt. Die Begründung für diesen bestimmten Konzentrationsbereich der Streptokinase-Dosierung wird weiter unten in dem Kapitel "Therapeutische Probleme der Streptokinase" ausgeführt.

3. Bei Gerinnseln, die älter als zwei Tage sind, nimmt man eine erneute Zunahme der fibrinolytischen Fermente innerhalb des Thrombus an. Auch ein neuerliches Eindringen von Plasma und eine Abnahme der Plasmininhibitoren im Thrombus wird diskutiert. Jedenfalls kann hier Streptokinase in hoher Dosierung bei vorwiegender Bildung von Aktivator über eine Endothrombolyse das Gerinnsel verkleinern oder sogar beseitigen.

1.1.2. Therapeutische Probleme der Streptokinase

Für die Therapie ist es nun nicht gleichgültig, wie das Verhältnis zwischen Proaktivator-Plasminogen und Streptokinase aussieht (12). Wenn relativ zu wenig Streptokinase zugeführt wird, entsteht eine Hyperplasminämie, laborchemisch charakterisiert durch eine Erhöhung der Plasmathrombinzeit. Unangenehme Nebenwirkungen sind neben der natürlich allgemein überschießenden fibrinolytischen Aktivität des Blutes eine Verminderung der Faktoren I, V und VIII und damit auch eine Erhöhung des Antithrombin VI.

Wird die Streptokinasedosis erhöht, bildet sich mehr Aktivator, der innerhalb kurzer Zeit schließlich zum Aufbrauch der vorhandenen Proaktivator-Plasminogenmenge führt. Dies wiederum bedingt eine Abnahme der Plasminkonzentration, da nun weniger Proaktivator-Plasminogen-Moleküle zur Umwandlung in Plasmin zur Verfügung stehen. Die fibrinolytische Aktivität des Blutes wird dadurch herabgesetzt, was sich in einer höchstens geringgradigen Verlängerung der Plasmathrombinzeit über die Norm hinaus manifestiert.

Aufgrund zahlreicher klinischer Erfahrungen ist man übereingekommen, als Parameter für eine optimale Streptokinasetherapie eine Verlängerung der Thrombinzeit auf das Zwei- bis Vierfache der Norm (Normalwert 17-24 Sekunden) anzustreben. Die Thrombinzeit gibt vor allem Aufschluß über die Größe der Plasminämie, deren Höhe eng korreliert ist mit der Zahl der Fibrinogenspaltprodukte und damit mit der Antithrombin VI-Aktivität. Es wurde schon weiter oben (S.6) ausgeführt, daß Plasmin als nicht sehr spezifische Protease auch Fibrinogen zu spalten vermag. Dies erklärt die Hypofibrinogenämie bis unter 100 mg% im Verlauf einer Streptokinasebehandlung. Es muß darauf geachtet werden, diesen latenten Gerinnungsdefekt, der sich aus dem vorher Gesagten ergibt, nicht manifest werden zu lassen. Andererseits soll

natürlich auch eine Rethrombosierung unbedingt vermieden werden.

Bei einer Streptokinasebehandlung geht man nun folgendermaßen vor: Nach Erhebung der Anamnese und einer klinisch-internistischen Untersuchung müssen die mehr oder weniger hohen Antikörpertiter gegen Streptokokken berücksichtigt werden. Sozusagen jeder Mensch hat einen oder mehrere Streptokokkeninfekte (klinisch oft unbemerkt) durchgemacht. Die Höhe dieses Titers wird mit dem Streptokinase-Resistenztest bestimmt. Bei einem Antikörperspiegel von z.B. 100000 I.E. werden 100000 I.E. der nachher zugeführten Streptokinase neutralisiert, gehen also für die Fibrinolyse verloren. POLIWODA (13) hat festgestellt, daß bei etwa 90% der Patienten 250000 I.E. als Initialdosis ausreichen (Abb.3).

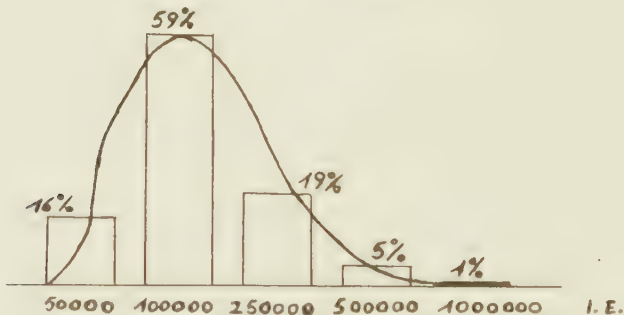


Abb.3 Beispiel für eine prozentuale Verteilung der Anti-streptokinasetiter, ermittelt an 100 Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen aus dem Raum Hannover. (Aus den Untersuchungsergebnissen der Medizinischen Hochschule Hannover, Prof.Dr.POLIWODA)

Die entsprechende Anfangsdosis zur Neutralisation der Streptokokkenantikörper wird in 50 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und über eine Zeitspanne von 30 Min.

infundiert. Bei höheren Dosen als 250000 I.E. muß entsprechend langsamer infundiert werden, da sonst allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zu befürchten sind. Deshalb ist auch eine kurz zurückliegende Streptokokkensepsis oder Endocarditis lenta wegen der exzessiv hohen Titer als Kontraindikation für eine Therapie mit Streptokinase zu werten.

Die Erhaltungsdosis kann man bei weitgehender Übereinstimmung der verschiedenen Autoren mit 100000-150000 I.E./h ansetzen. Diese hohe Dosierung hat auf die Blutfaktoren und die Thrombolyse folgende Auswirkungen: Es bildet sich relativ viel Aktivator und dementsprechend wenig Plasmin. Außerdem bleibt noch freie Streptokinase übrig, die in den Thrombus hineindiffundieren kann, um eine Lyse von innen her zu ermöglichen. Im Thrombus ist der Antiplasmingehalt im Vergleich zu dem im Blut sehr gering; das dort gebildete Plasmin wird dadurch in seiner Wirksamkeit kaum gehemmt (14). Die geringe Plasminämie hat keine wesentlichen Auswirkungen auf die Blutgerinnung, reicht aber dennoch aus, den Thrombus zumindest zu einem kleinen Teil auch von außen anzudauen.

Die Gefahren einer viel zu niedrigen oder viel zu hohen Dosierung ergeben sich aus dem Aktivierungsmechanismus der Streptokinase. Eine niedrige Dosis führt zu sehr wenig Aktivatorbildung; es entsteht also aus den vorhandenen Proaktivator-Plasminogen-Molekülen fast nur Plasmin. Diese generalisierte Hyperplasminämie kann zu bedrohlichen Blutungen führen, da in dieser Phase die fibrinolytische Potenz die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei weitem übersteigt. Diese Gefahr kann meistens durch eine Erhöhung der Streptokinasedosis auf etwa 200000 I.E./h beherrscht werden. Wenn trotzdem noch weitere Blutungen auftreten, ist die Gabe von Fibrinolysehemmern, wie z.B. ϵ -Aminocaprinsäure oder Traneamsäure, eventuell sogar die Infusion von Gerinnungsfaktoren, z.B. Fibrinogen in Form der Cohn-Fraktion I, indiziert.

Eine sehr hohe Streptokinasedosis bewirkt eine Umwandlung fast des gesamten Proaktivator-Plasminogens in Aktivator; damit entsteht eine hochgradige Hypoplasminämie,

die ihrerseits wieder u.a. zu einem Verschwinden der anti-thrombotisch wirksamen Fibrin- und Fibrinogenspaltprodukten führt. Hier ist also die fibrinolytische Aktivität im gesamten Blutkreislauf sehr stark herabgesetzt und damit die Gefahr einer erneuten Thrombosierung gegeben. In diesem Fall muß die Dosis auf 50000 I.E./h erniedrigt werden, bis die jetzt verminderte Thrombinzeit auf das Zwei- bis Vierfache des Ausgangswertes wieder angestiegen ist.

Eine erhöhte Gefahr der Rethrombosierung ist auch dann gegeben, wenn nach der höchstens fünf Tage dauernden Lysebehandlung nicht eine Therapie mit Antikoagulantien angeschlossen wird. Die Mittel der Wahl dafür sind die Coumarin-Derivate, welche als kompetitive Hemmstoffe des Vitamin K die Synthese mehrerer Gerinnungsfaktoren (Faktor II, V, VII, IX, X) in der Leber blockieren. Da sie die im strömenden Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren nicht beeinflussen, tritt ihre Wirkung erst nach zwei bis drei Tagen ein, wenn jene vollständig abgebaut worden sind. Es ist daher zweckmäßig, die Behandlung mit Streptokinase und den Coumarinen fast gleichzeitig zu beginnen, damit nach Absetzen der Streptokinase die jetzt überschießende Gerinnung durch den iatrogen gesetzten Gerinnungsdefekt neutralisiert wird.

Man muß aber nicht unbedingt gleich am Anfang der Lysebehandlung mit oralen Antikoagulantien beginnen. Als Überbrückung der Zeit vom Ende der Lyse bis zum Einsetzen der Coumarinwirkung wird oft eine Infusionsbehandlung mit Heparin (10000 I.E./12 h) durchgeführt.

1.1.3. Indikationen und Kontraindikationen für die Streptokinasetherapie

Gesicherte Indikationen für eine fibrinolytische Therapie mit Streptokinase:

- Akute Verschlüsse der Extremitätenarterien, soweit nicht eine operative Entfernung des Thrombus oder Embolus leicht möglich ist
- Obliterierende Formen der chronischen Arteriopathien. Beobachtungen haben gezeigt, daß Verschlüsse der Femoralarterien nach mehreren Wochen, Verschlüsse der Aa. iliacae und der Aorta sogar noch nach einem bis zwei Jahren mit Streptokinase lysiert werden konnten (15, 16).
- Frische Thromben der tiefen Venen der Extremitäten und des Beckens, eventuell auch Sinus-cavernosus-Thrombosen
- Lungenembolie
- Akuter Herzinfarkt

Indikationen, die sich z.T. noch in Erprobung befinden:

- Gefäßverschlüsse am Auge
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Mikrozirkulationsstörungen im Schock
- Priapismus

Absolute Kontraindikationen:

- Manifeste oder kurz zurückliegende Blutung
- Hämorrhagische Diathesen (Ausnahme: Verbrauchskoagulopathie)
- Latente lokale Blutungsbereitschaft (Ulcus ventriculi et duodeni, Arteriographie, vor dem vierten Tag post operationem)
- Hypertonie (systolischer Wert über 180, diastolischer Wert über 100 mmHg)
- Alter cerebraler Insult
- Blutung am Augenhintergrund
- Sepsis
- Endocarditis lenta
- Erster bis dritter Monat der Gravidität (Gefahr der vorzeitigen Placentalösung durch Andauung der Fibrinverankerung am Uterus)

Relative Kontraindikationen:

- Schwerer Diabetes mellitus mit Retinopathie
- Lebercirrhose
- Bronchiektasen, Lungentuberkulose
- Vorbehandlung mit Antikoagulantien bei einem Quick-Wert $< 35\%$
- Antistreptokinasetiter > 1 Million
- Vorausgegangene fibrinolytische Therapie mit Streptokinase, die nicht länger als sechs Monate zurückliegt

Nebenwirkungen können sich in Form von Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Kreuzschmerzen und Blutdruckabfall manifestieren. Gefährlich ist das (seltene) Auftreten von Embolien durch losgelöste größere Thrombusbestandteile.

Da die Streptokinase eine sehr geringe biologische Halbwertszeit hat, muß sie kontinuierlich, in manchen Fällen über einen Zeitraum von mehreren Tagen infundiert werden. Sehr bewährt haben sich hierfür Perfusorapparate mit verschiedenen einstellbaren Infusionsgeschwindigkeiten, die auf diese Weise einen kontinuierlichen Wirkspiegel im Blut aufrechterhalten.

Aufgrund von Immunpräzipitationsversuchen stellte SCHWICK (3) fest, daß die Streptokinase im Blut innerhalb von etwa 30 Minuten ihre Antigenität und ihre fibrinolytische Aktivierungspotenz verliert. Sie wird von Plasmin zu niedermolekularen unwirksamen Bruchstücken hydrolysiert.

1.2. Anhang: U r o k i n a s e

Von LESUK und Mitarb.(17) wurde aus menschlichem Urin die Urokinase, ein Enzym aus der Gruppe der Esterasen, kristallin gewonnen. Man stellt sich ihre Bedeutung so vor, daß sie als physiologisches Fibrinolytikum die Harnwege bei etwaigen Blutungen mit Thrombenbildung

rekanalisiert und damit eine akute Harnstauung mit allen ihren Komplikationen verhindert.

Die Urokinase ist ein Harnprotein mit einem Molekulargewicht von 53000. Der Aktivierungsmechanismus entspricht dem der Streptokinase, allerdings mit einem wesentlichen Unterschied: während sich die Streptokinase mit dem Proaktivator-Plasminogen-Molekül zum Aktivator verbindet und dieser seinerseits die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bewirkt, stellt die Urokinase an sich schon den Aktivator dar.

SCHMUTZLER (18) beobachtete bei einem Patienten, dem 3,75 Millionen Einheiten Urokinase innerhalb von 2 1/2 Stunden infundiert wurden, eine starke fibrinolytische Aktivität bei vollkommener Umwandlung des Plasminogens in Plasmin (siehe Abb.4, S.18).

Der entscheidende Vorteil der Urokinase ist das Fehlen der Antigenität, da sie keine körperfremde Substanz ist. Da also keine Antikörper gegen sie gebildet werden, ist es möglich, bei Rethrombosierungen auch in kurzen Abständen hintereinander eine Therapie mit Urokinase zu versuchen. Bei der Streptokinase hingegen muß, wie weiter oben schon erwähnt, ein zeitlicher Abstand von mindestens einem halben Jahr eingehalten werden.

Trotz dieser offenkundigen Vorteile hat die Behandlung von Gefäßverschlüssen mit Urokinase bis heute leider bei weitem nicht das Ausmaß erreicht, wie es bei der Streptokinase der Fall ist. Der Grund dafür ist nicht medizinischer, sondern rein finanzieller und organisatorischer Natur. Nach SCHWICK benötigt man für eine Behandlungsdosis etwa 800 bis 900 Liter menschlichen Urins. So muß die Urokinase zumindest vorläufig jenen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen nach Streptokinasebehandlung bald darauf wieder eine Gefäßobliteration embolischer oder thrombotischer Art eingetreten ist und eine erneute Streptokinasetherapie noch nicht verantwortet werden kann.

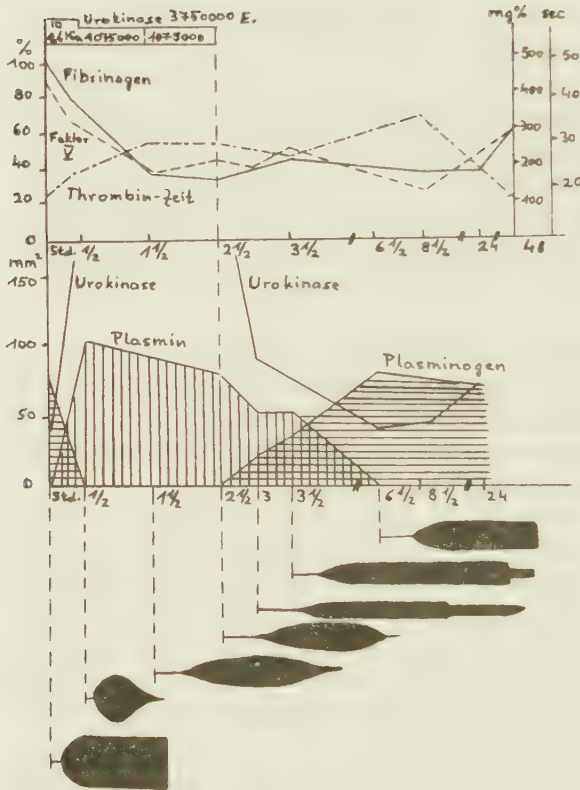


Abb.4: 3,75 Mio. E. Urokinase in 2 1/2 Stunden; vollkommene Umwandlung von Plasminogen in Plasmin, Anstieg der Thrombinzeit auf 53 Sekunden, Abfall von Faktor V und des Fibrinogens von 500 mg% auf knapp unter 200 mg%, Totallysen im TEG auch noch 1/2 Stunde bis fast 1 Stunde nach Absetzen der Infusion.

(Aus: SCHMUTZLER, R.: Thrombolyse durch Urokinase. Thrombolytische Therapie, Symp.d.Dtsch.Ges.f.Angiologie, 4.Jahrestagung, München, 27.u.28.10.66)

1.3. A r w i n

1.3.1. K l i n i s c h e S y m p t o m e b e i m M e n s c h e n n a c h d e m B i ß d e r M a l a y i s c h e n G r u b e n o t t e r

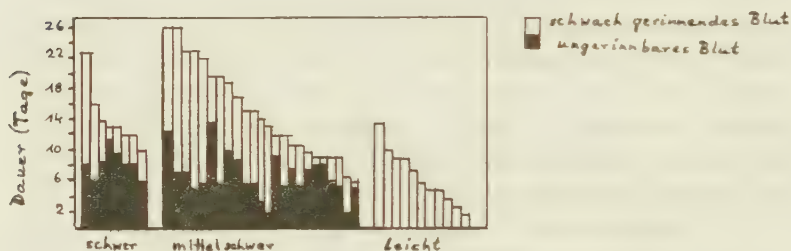
Im Jahre 1960 machte REID in Malaya die erstaunliche Beobachtung, daß das Blut von Patienten, die von der Malayischen Grubenotter (*Agkistrodon rhodostoma*) gebissen worden waren, über einen Zeitraum von bis zu drei Wochen gerinnungsunfähig blieb. Im folgenden sollen zunächst kurz die von ihm beobachteten klinischen Auswirkungen des Giftschlangensbisses beschrieben werden (19).

Bemerkenswert war vor allem die Tatsache, daß unter den 250 angegebenen Fällen der Biß der für den Menschen potentiell tödlichen Malayischen Grubenotter bei der Hälfte der Patienten gar keine oder nur eine leichte Vergiftung, bei einem Drittel eine mittelschwere und nur bei einem Sechstel eine schwere Vergiftung hervorrief. Es muß auch ein Unterschied zwischen lokalen und systemischen Auswirkungen des Schlangensbisses gemacht werden. Lokale Symptome waren Schwellung der Bißstelle, kleine Blutungen in das umgebende Unterhautgewebe, Blasenbildung und in 11% der Fälle lokale Nekrosen. Diese traten gehäuft nach Bissen in Finger und Zehen auf. Man nimmt an, daß die Ursache dafür in der erhöhten Giftkonzentration und der damit verbundenen gesteigerten intravasalen Gerinnung mit nachfolgenden Ernährungsstörungen zu suchen ist. Allerdings war die Nekrose in den meisten Fällen nur oberflächlich; Sehnen, Muskeln und Knochen blieben weitestgehend davon verschont. In den Fällen ohne Nekrose wurde niemals eine bakterielle Infektion beobachtet, so daß sich eine chirurgische Wundbehandlung mit Inzision erübrigte.

Das hervorstechendste Merkmal bei schweren systemischen Vergiftungen war eine Hämoptysis, die in 78% dieser Fälle auftrat. Sie manifestierte sich z.T. schon zwanzig

Minuten nach dem Biß. Positiver Rumpel-Leede-Test, scheibchenförmige Ekchymosen und Zahnfleischbluten waren weitere, häufig auftretende Symptome.

Abb.5 veranschaulicht die Verteilung und Zeitdauer der Blutgerinnungsstörungen bei leichter, mittelschwerer und schwerer systemischer Vergiftung.



Graduelle Abstufung der systemischen Vergiftungen in 43 Fällen

Abb.5: Dauer des Gerinnungsdefekts bei 43 Patienten, denen kein spezifisches Gegengift verabreicht wurde.

(Aus: REID, H.A. et al.: Clinical Effects of Bites by Malayan Viper (*Ancistrodon rhodostoma*). Lancet 1963/I, 617)

Die Untersucher konnten keine schädigende Wirkung des Giftes auf Herz, Leber und Nieren feststellen. Das gelegentliche Auftreten von Schocksymptomen wird auf eine Hypovolämie als Folge der Entstehung von Blut- und Plasmaextravasaten in der Umgebung des Bisses zurückgeführt.

Erstaunlich ist, daß das Allgemeinbefinden der Patienten trotz des massiven Eingriffs des Giftes in die Blutgerinnung - eine mehr oder minder vollkommene Afibrinogenämie über einen Zeitraum bis zu drei Wochen - relativ wenig alteriert wurde (20). Von fünf zum Zeitpunkt des

des Bisses schwangeren Frauen erlitt nur eine eine Fehlgeburt, wobei der Blutverlust das Ausmaß des Normalen nicht überstieg.

Durch Gabe von Antifibrinolytika, wie z.B. ϵ -Aminocapronsäure, oder Infusionen von Fibrinogen konnte die Blutgerinnungsstörung nicht nennenswert beeinflusst werden; dagegen führte die Therapie mit einem polyvalenten Gegengift zu einer prompten Normalisierung der Blutgerinnung.

1.3.2. In-vitro-Beobachtungen der Wirkung zweier Fraktionen des Rohgiftes auf Fibrinogen

In Laboratoriumsuntersuchungen konnte REGOECZI (21) nachweisen, daß das Gift der Malayischen Grubenotter zumindest in vitro das Fibrinogen durch zwei entgegengesetzte Mechanismen angreift. Durch Ionenaustauscherchromatographie und Elektrophorese konnte er das Rohgift in verschiedene Fraktionen trennen und dann deren Reaktion mit Fibrinogen isoliert beobachten. Fraktion I des Giftes besaß lytische Eigenschaften. Sie spaltete Fibrin und Fibrinogen und in geringem Maß auch Albumin. Beim Kaninchen ergab sich nach intravenöser Zufuhr dieser Substanz eine Abnahme der Fibrinogenkonzentration im Blut (siehe Abb.6, S.22).

Es hat sich aber gezeigt, daß die lytische Aktivität in vivo nur von untergeordneter Bedeutung für die extreme Reduzierung des Fibrinogenspiegels im Blut ist. Diesem Enzym wird eine Art Hyaluronidase-Effekt zugeschrieben, d.h. es ermöglicht eine leichtere Ausbreitung des Giftes im Subkutangewebe in der Umgebung des Bisses und damit eine Erleichterung der Resorption.

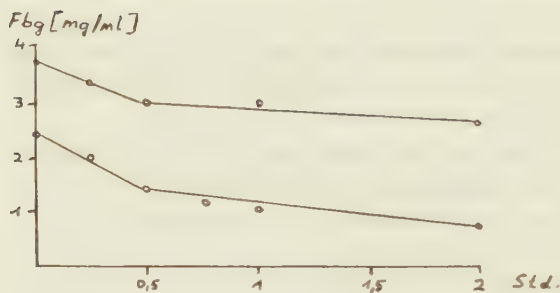


Abb.6: Plasmafibrinogenkonzentration bei zwei Hasen nach einer einzigen intravenösen Injektion des lytischen Enzyms des Giftes von *Agkistrodon rhodostoma*. Dosierungen: 47 µg/kg (obere Kurve) und 34 µg/kg (untere Kurve).

(Aus: ROEGECZI, E.: On the Dual Action of *Agkistrodon rhodostoma* Venom on Fibrinogen. Zeitschr. f. Tropenmedizin u. Parasitologie, 17, 144 (1966))

Die Hauptwirkung des Giftes hinsichtlich seiner Störung der Blutgerinnung wird durch seine gerinnungsfördernde Fraktion verursacht. Elektrophoretische Untersuchungen ergaben, daß dieses Enzym die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin offensichtlich nicht in gleicher Weise bewerkstelligt wie das Thrombin. Normalerweise werden bei dieser Reaktion von der A- und B-Kette des Fibrinogens die Fibrinopeptide A und B abgespalten, um eine Fibrinpolymerisation zu ermöglichen. Bei der Reaktion dieser gerinnungsfördernden Fraktion des Giftes mit Fibrinogen entsteht aber kein Fibrinopeptid B; entweder wird also die B-Kette gar nicht erst angegriffen oder es werden aus ihr andere Bruchstücke herausgelöst.

Trotzdem findet man in der optischen Dichte der durch Thrombin und durch diese Substanz erzeugten Gerinnung keinen Unterschied, während bei durch das Rohgift

entstandenen Thromben die optische Dichte wesentlich geringer war und auch viel schneller sich noch weiter verminderte. Die optische Dichte der anderen Thromben war zwölf Stunden und länger gleichbleibend.

Die Aktivität dieses Enzyms wurde durch Heparin nicht gehemmt; NAHAS zeigte, daß auch die Antithrombine des Serums es nicht neutralisieren (22).

1.3.3. Biochemie, Physiologie und Toxikologie des Arwin

Die physikalischen, chemischen und biochemischen Daten dieser thrombinähnlichen Substanz, die das Arwin darstellt, verdanken wir den Arbeiten von ESNOUF und TUNNAH (23).

Das Rohgift der Malayischen Grubenotter wurde mit Triäthylaminomethyl(TEAE)-Cellulose säulenchromatographisch aufgetrennt. Von den sieben entstandenen Fraktionen hatte die Fraktion VI, das Arwin, die bei weitem höchste spezifische defibrinierende Aktivität (neun- bis elfmal höher als die der übrigen Fraktionen). Bei einer Proteinkonzentration von 4,86 mg/ml ergab sich ein Sedimentationskoeffizient von $S_{20,w}=3,35$ Svedberg-Einheiten.

Das Molekulargewicht des Monomers beträgt 30000; etwa ein Drittel der Moleküle sind Arwin-Dimere. In Übereinstimmung dazu ergibt das errechnete Molekulargewicht aufgrund der Aminosäurezusammensetzung auch einen Wert von 30000.

Einen Vergleich der gerinnungsfördernden Potenzen von Thrombin und Arwin zeigt Abb.7, S.24.

Fbg. (mg/ml)	Gerinnungszeit (sec)	
	Thrombin	Arwin
5	18,5	20,5
4	15	17,5
2	16	14
1	16	12
0,5	17,5	14
0,25	28	32
0,125	38	60

Abb.7: Gerinnungszeiten von verschiedenen Fibrinogenkonzentrationen nach Zugabe von Thrombin oder Arwin. Thrombin 12 NIH/ml, Arwin etwa 30 μ g/ml. 0,3 ml Fibrinogen in den angegebenen Konzentrationen wurden bei 37°C in 0,1 ml Tris-Hydrochlorid-Puffer, pH 7,5, inkubiert und die Gerinnungszeit nach Zugabe von 0,1 ml Thrombin oder Arwin gemessen.

(Aus: ESNOUF, M.P., G.W.TUNNAH: The Isolation and Properties of the Thrombin-like Activity from Ancistrodon rhodostoma Venom. Brit.J.Haemat. 13, 584 (1967))

Man sieht, daß das Arwin bei Fibrinogenkonzentrationen von 50 bis 200 mg% (0,5 bis 2 mg/ml) eine höhere gerinnungsfördernde Aktivität aufweist als Thrombin.

Wesentlich für die Therapie ist die Erkenntnis, daß Arwin die Thrombozytenzahl und -funktion nicht beeinflußt.(24). Auch wirkt es im Gegensatz zu Thrombin nur auf der Fibrinogen-Fibrin-Ebene; die Infusion von Thrombin

zeigte bei Hunden einen merklichen Abfall der Aktivitäten von Faktor V und VIII und auch eine Verringerung der Thrombozytenzahl (25).

In Tierversuchen wurden die Auswirkungen von Arwin auf den Organismus ausführlich getestet (26). Experimente an Kaninchen, Ratten und Katzen ergaben aufschlußreiche Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf die Applikationsformen des Arwin. Rasche intravenöse Infusionen wirkten fast immer toxisch und hatten in vielen Fällen den Tod der Tiere zur Folge. Bei der Sektion fand man Fibrinablagerungen und -thromben, vor allem im rechten Herzen und in den Lungengefäßen.

Wenn man dagegen durch eine langsame Infusion einer nicht zu hohen Dosis (0,2 E./kg KG bei Kaninchen, 1 E./kg KG bei Katzen) eine allmähliche Defibrinierung des Blutes bewerkstelligte, konnten nachher auch größere Dosen mehr oder minder gefahrlos infundiert werden, ohne daß es zu letal wirkenden Ablagerungen von Fibrinmassen in Herz und Gefäßen kam.

Es muß nun noch kurz auf den grundlegenden Wirkungsmechanismus von Arwin eingegangen werden. Durch die langsame intravenöse Applikation entsteht eine iatrogene Verbrauchskoagulopathie, welche aber nur den Faktor I des Blutgerinnungssystems, das Fibrinogen, erfaßt. Arwin bildet als gerinnungsförderndes Enzym aus dem vorhandenen Fibrinogen Mikrothromben von $1\frac{1}{2}\mu$ Länge, die sich im Blutkreislauf verteilen und schließlich durch verschiedene Mechanismen aus der Blutbahn eliminiert werden. Über deren Art und quantitativen Anteil ist man sich noch nicht im klaren, aber es wird angenommen, daß vor allem das R.H.S. und die fibrinolytische Aktivität des Blutes daran beteiligt sind. Als Beweis für das Letztgenannte könnte die Beobachtung dienen, daß die Plasminogenwerte während der Behandlung mit Arwin absinken. Außerdem bewirkte die Zugabe von ϵ -Aminocapronsäure beim Kaninchen eine Zunahme der Toxizität von Arwin.

Der Zustand der extremen Hypofibrinogenämie kann durch wiederholte intravenöse Injektionen (etwa alle zwölf

Stunden) aufrechterhalten werden. Es resultiert daraus eine für den Zeitraum der Behandlung andauernde Gerinnungsunfähigkeit des Blutes, die allerdings zu einem kleinen Teil auch auf das Auftreten von Peptiden mit Antithrombineigenschaften beim Lysevorgang zurückzuführen ist.

Die Versuchstiere wurden auch auf andere, mögliche Auswirkungen von Arwin untersucht (26): Okkultes Blut in den Faeces wurde nicht gefunden. Ein pyrogener Effekt von Arwin ergab sich bei den Kaninchen (Maximum der Temperaturerhöhung $1,25^{\circ}\text{C}$). Die ulzerogene Wirkung von Reserpin bei Ratten wurde durch Arwin nicht verstärkt. Es beeinflusste auch den Verlauf von Infektionen mit Staphylococcus aureus und Mycobacterium tuberculosis bei Mäusen nicht. Ebenso hatte Arwin keinen Einfluß auf die Effektivität zentral wirkender Pharmaka, wie Phenobarbital, Diphenylhydantoin oder Amphetamin.

1.3.4. Therapeutische Probleme des Arwin

Als eine der wissenschaftlichen Grundlagen für die Verwendung von Arwin bei Verschlusskrankheiten der Gefäße kann die Arbeit von MARSTEN et al. (27) angesehen werden. Es wurde die V.cava inf. von Hunden in ihrem Bauchabschnitt operativ freigelegt und ein Stück Heftpflaster von 0,25 cm Breite in das Gefäß eingepflanzt. Diese Kontrolltiere wurden dann in einem Zeitraum von 30 Minuten bis sieben Tage nach der Operation getötet und die V.cava untersucht; schon nach dem ersten postoperativen Tag fanden sich große Thromben in der Hohlvene. Bei Hunden, denen man eine Stunde nach dieser Operation $5\text{ }\mu\text{g/kg KG}$ des Giftes der Malayischen Grubenotter injiziert hatte und am dritten postoperativen Tag $15\text{ }\mu\text{g/kg KG}$, fanden sich in acht von neun Fällen keine Gerinnselbildungen in der V.cava inf. Die

Infusion dieser Substanz bei Tieren, die angiographisch nachgewiesene Thromben in der unteren Hohlvene schon hatten, bewirkte in fünf von sechs Fällen eine völlige Auflösung der Gerinnsel; im sechsten Fall war eine deutliche Verkleinerung des Thrombus zu erkennen. Diese Befunde lassen folgende Deutung zu:

Im ersten Fall wurde dem Blut durch das Gift sozusagen das Substrat für die Thrombosierung, nämlich das Fibrinogen entzogen; eine Thrombenbildung nur aus Erythrozyten und Thrombozyten ist ohne das Gerüstwerk eines Fibrinnetzes sehr unwahrscheinlich.

Im zweiten Fall, bei schon bestehenden Thromben, ist letzten Endes wieder die induzierte extreme Hypofibrinogenämie die Ursache für das Verschwinden der Gerinnsel. Man muß dabei von dem Gedanken ausgehen, daß ein Thrombus nicht unbedingt immer ein statisches Gebilde ist, sondern ein dynamisches, in dem sich Abbau und Aufbau ungefähr die Waage halten. Durch das Fehlen des Fibrinogens - die Hauptauswirkung des Giftes und damit auch der Therapie mit Arwin - verschiebt sich dieses Gleichgewicht zugunsten des Abbaus. Die fibrinolytische Aktivität des Blutes ist nun imstande, den verbleibenden Restthrombus vollständig aufzulösen, da durch die Afibrinogenämie kein "Nachschub" mehr erfolgt.

Erste Arbeiten über die Therapie mit Arwin sind von BELL et al. (28) und SHARP et al. (29) im Jahre 1968 veröffentlicht worden. Das Medikament wurde früher in Ampullen zu 1 ml, jetzt in Ampullen zu 1,1 ml geliefert, die bei einer Temperatur von +4°C mehrere Monate gelagert werden können. Jede Ampulle enthält 70 Einheiten Arwin, die in einem Natriumphosphat-Natriumchlorid-Puffer gelöst sind. Eine Einheit entspricht 2 µg Arwin-Protein und ist in der Lage, Fibrinogen-Lösungen in der gleichen Zeit zur Gerinnung zu bringen wie eine NIH-Einheit Thrombin.

Um eine kontrollierte, langsame Defibrinierung zu erreichen, wird die erste Arwin-Infusion (Dosierung 1-2 E./kg KG) mit Hilfe einer Infusionspumpe über eine

Dauer von sechs Stunden durchgeführt. Würde einem Organismus mit normaler Fibrinogenkonzentration die gleiche Dosis in einer schnellen intravenösen Injektion verabreicht, hätte das eine fast schlagartige Ablagerung von Fibrinmassen im Herz und in den großen Gefäßen zur Folge und damit den sicheren Exitus des Individuums.

Die Dosierung dieser ersten Infusion reicht aus, um die Fibrinogenkonzentration des Plasmas, die normalerweise 200-500 mg% beträgt, innerhalb von zehn Stunden auf unter 40 mg% zu senken. Es genügen nun wiederholte, langsame intravenöse Injektionen im Abstand von zwölf Stunden in der gleichen Dosierung, um diesen niedrigen Fibrinogenspiegel aufrechtzuerhalten.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Therapiebeginn können auf immunologischem Weg Fibrinogenspaltprodukte im Plasma der Patienten nachgewiesen werden, die jedoch schon zwölf Stunden später nicht mehr vorhanden sind (Abb.8,S.29). Über die Natur und das Aussehen dieser Spaltprodukte ist man sich noch nicht völlig klar; sie entstehen vielleicht bei der Lyse der durch Arwin gebildeten Fibrinmikrogerinnsel, die sich nicht schlagartig völlig auflösen können, sondern wahrscheinlich über die Stufe dieser Spaltprodukte abgebaut werden. Eine andere Möglichkeit ihrer Entstehung wäre eventuell dadurch gegeben, daß Arwin das Fibrinogen nicht nur auf dem Weg einer Verbrauchskoagulopathie mit Bildung von Fibrinmikrogerinnseln aus dem Kreislauf eliminiert, sondern es auch zumindest teilweise direkt angreift und dadurch diese Spaltprodukte im Plasma auftreten.

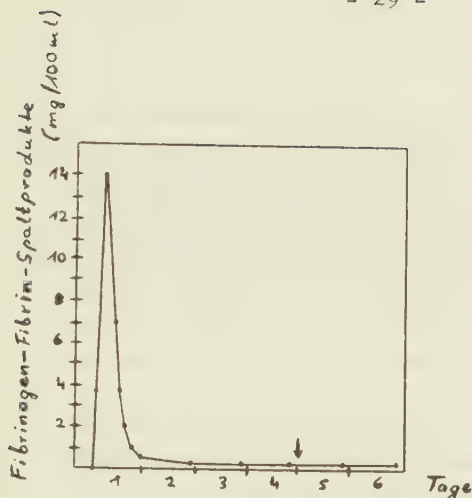


Abb.8: Patient 6: Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte in Serumproben. Spaltprodukte waren in normalen Serumproben nicht nachweisbar. Der Pfeil bedeutet das Ende der Arwintherapie.

(Aus: BELL, W.R. et al.: Therapeutic Defibrination in the Treatment of Thrombotic Disease. Lancet, 1968/I, 490)

Therapeutische Erfahrungen mit Arwin haben auch gezeigt, daß manche Patienten eine Resistenz gegen dieses Medikament entwickelten (30). Die Tatsache, daß dies sich fast ausnahmslos bei solchen Patienten ereignete, welche nach der langsamen Infusion zur Defibrinierung nur mit intramuskulären Injektionen (Dosierung 3-5 E./kg KG) weiterbehandelt wurden, läßt auf die Bildung von Antikörpern gegen Arwin schließen. Es wird deshalb, wenn möglich, die alleinige intravenöse Zufuhr während der gesamten Therapiedauer empfohlen.

Für Therapiezwischenfälle mit Arwin (Risikopatienten, Unverträglichkeit, starke Blutungen) gibt es ein Antiserum, das aus Hyperimmunseren von Ziegen gewonnen wird. Ein Milliliter dieses Antiserums neutralisiert innerhalb einiger Minuten 70 Einheiten Arwin in vivo. Bei solchen

Zwischenfällen wird zunächst ein Hauttest mit dem Antidot durchgeführt. Fällt dieser negativ aus, wird das Antiserum etwa innerhalb von drei Minuten intravenös verabreicht. Um schnell einen normalen Plasmafibrinogenspiegel zu erreichen, empfiehlt es sich, nachfolgend fünf Gramm Fibrinogen zu infundieren.

1.3.5. I n d i k a t i o n e n u n d K o n t r a i n - d i k a t i o n e n f ü r d i e A r w i n - t h e r a p i e

Aus dem Wirkungsmechanismus des Arwin (Viskositätsverminderung des Blutes, bedingt durch die ausgeprägte Hypofibrinogenämie) ergeben sich die bis heute noch sehr beschränkten Indikationen (31):

- Makro- und Mikroangiopathien des arteriellen Systems (insbesondere chronische periphere Durchblutungsstörungen des Stadiums III und IV nach FONTAINE)
- Angina pectoris. Auch hier erwartet man, daß die verminderte Blutviskosität eine bessere Durchblutung der Koronarien und damit des gesamten Herzmuskels bewirkt.
- Nephrotisches Syndrom. Der Einsatz von Arwin wird bei diesem Krankheitsbild wegen der oft vorhandenen Hyperfibrinogenämie diskutiert.

Kontraindikationen:

- Krankheiten, die mit pathologischer Blutungsneigung einhergehen: Ösophagusvarizen, Hiatushernie, Ulcus pepticum, Colitis ulcerosa, blutende Hämorrhoiden.
- Thrombozytenzahl unter $100000/\text{mm}^3$
- Menorrhagie
- Schwangerschaft
- Manifeste Lebererkrankungen

- Nierenkolik bei Nephrolithiasis
- Urämische Zustandsbilder
- Bestimmte Erkrankungen von Herz und Kreislauf: Akute Perikarditis, bakterielle Endokarditis; maligne Hypertonie, diastolischer Blutdruck in Ruhe ≥ 120 mmHg; Retinopathie Grad III und IV, diabetische Retinopathie; Hirngefäßerkrankungen aller Typen und jeglichen Alters,
- Patienten, welche dauernd intramuskuläre Injektionen als Routinemaßnahme erhalten müssen.
- Patienten, bei denen ein größerer chirurgischer Eingriff nicht länger als zwei Tage zurückliegt, und Patienten, bei denen früher eine neurochirurgische Operation durchgeführt wurde.
- Gestörte Funktion des R.H.S.
- Gestörte Fibrinolyse
- Patienten, die mit zytotoxischen Medikamenten behandelt werden.
- Patienten, die unter einer Therapie mit ulkusfördernden Arzneimitteln stehen.

2. Eigene Versuche und Beobachtungen

2.1. Diagnostik

Die Diagnose der obliterierenden Angiopathien an den Gefäßen des Beckens und der Extremitäten ist vergleichsweise einfach: während die inneren Organe ohne Hilfsmittel der direkten Betrachtung natürlich nicht zugänglich sind, ist der Befall der Arterien an Beinen oder Armen meistens mit Veränderungen (Kälte, Blässe, eventuell Ulkus oder Gangrän) an deren Oberfläche verbunden, die dem Betrachter bei der ersten Untersuchung sofort ins Auge fallen. Natürlich stehen auch hier noch differenziertere Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die weiter unten erwähnt werden.

2.1.1. Symptome, klinische Untersuchungen

Nach ihrer Symptomatik kann man die arteriellen Verschlusskrankheiten nach FONTAINE in vier Stadien einteilen:

Stadium I: Keine Beschwerden, eventuell Pulsausfall

Stadium II: Claudicatio intermittens

Stadium III: Ruheschmerz, vor allem in Horizontallage

Stadium IV: Nekrose

Schon aus der Anamnese läßt sich in den meisten Fällen das jeweilige Stadium der Erkrankung bestimmen.

Neben einer genauen internistischen Befunderhebung wurden noch folgende, spezielle Untersuchungen durchgeführt:

- Messung des Blutdrucks an beiden Armen (Ausschluß oder

Bestätigung einer Stenose einer Armarterie im Rahmen einer generalisierten Endangiitis obliterans)

- Palpation der zugänglichen Arterienpulse
- Auskultation dieser Arterien

In unklaren Fällen kann noch eine RATSCHOW'sche Lagerungsprobe, ein Gehetest oder eine Faustschlußprobe zur Sicherung der Diagnose beitragen.

2.1.2. O s z i l l o g r a p h i e u n d A n g i o g r a p h i e

Um die obenerwähnten Befunde zu objektivieren, wurde in fast allen Fällen ein mechanisches Oszillogramm, bei Veränderungen an Fingern und Zehen ein elektronisches Oszillogramm durchgeführt. Das Prinzip der Oszillographie besteht darin, die durch den Puls verursachten Volumenschwankungen der Gefäße zu registrieren. Ein Ruheoszillogramm genügt allerdings meistens nicht, da der Blutbedarf der Muskulatur in Ruhe auch durch beträchtliche Gefäßeinengungen noch gewährleistet wird. Erst ein Oszillogramm nach Belastung der Muskulatur durch Kniebeugen oder Zehenstand deckt dann vorher unerkannte Stenosen oder Verschlüsse auf. Die normalerweise infolge der Arbeitshyperämie größer werdenden Amplituden nehmen bei hochgradiger Einengung der arteriellen Strombahn ab, da die Kollateralen nicht imstande sind, die Muskulatur mit einer erhöhten Blutmenge/Zeit zu versorgen.

Noch größere Aussagekraft bezüglich der Lokalisation und Ausdehnung eines Verschlusses und der Ausbildung eines Umgehungskreislaufs besitzt die Angiographie. Sie wurde in dieser Versuchsreihe in der Hälfte der beobachteten Fälle durchgeführt, und zwar entweder als translumbale Aortographie oder als Femoralisangiographie mit einem jodhaltigen Kontrastmittel, dem Methylglucaminsalz

der N,N'-Diacetyl-3,5-Diamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure
(Angiografin^R, Schering).

2.2. Art und Alter der arteriellen Gefäßveränderungen

		< 1 Monat	1-12 Monate	1-5 J.
A. femoralis superficialis	links	(V)	(V), (V), (St)	
	rechts		(V), (V), (V)	
A. tibialis ant.sive post.	links		(V), (V), (V) (V), (St)	(V)
	rechts	(V), (V)	(V)	(V)
Aa. pedis	links		(St)	
	rechts			
Aa. digitorum manus	links	(V)		
	rechts	(V), (V), (V)	(St)	

(St) Stenose

(V) Verschuß

Diese Aufstellung ist nur als orientierende Übersicht gedacht und erhebt keinen Anspruch auf letzte

Genauigkeit und Vollständigkeit, da es trotz Anamnese, Befunderhebung und objektiven Untersuchungen (Oszillographie und Angiographie) nicht immer möglich war, das Alter jeder endangiopathischen Veränderung genau zu bestimmen. Außerdem handelte es sich bei den meisten Patienten um generalisierte Gefäßerkrankungen, so daß unter Berücksichtigung der (noch) symptomfreien Gefäßprozesse die Zahl der pathologischen Strombahnveränderungen in Wirklichkeit weit höher liegen dürfte.

Sieben Verschlüsse waren weniger als einen Monat alt; davon waren ein Verschluß in der Oberschenkelarterie, zwei in den Unterschenkelarterien und vier in den Fingerarterien lokalisiert.

Die meisten arteriellen Strombahneinengungen und -unterbrechungen wiesen ein Alter zwischen einem und zwölf Monaten auf. Hier fanden sich fünf Verschlüsse und eine Stenose in der A.femoralis superficialis, ebenfalls fünf Verschlüsse und eine Stenose in den Unterschenkelarterien und je eine Stenose in einer Fuß- und einer Digitalarterie.

Schließlich fanden wir zwei Verschlüsse in den Arterien des Unterschenkels, welche mit großer Wahrscheinlichkeit älter als ein Jahr waren.

2.3. P a t i e n t e n g u t

Diese Arbeit beschreibt die Beobachtung von zehn Patienten. Bei sieben von ihnen manifestierte sich die obliterierende Angiopathie an den unteren, bei drei Patienten an den oberen Extremitäten, genauer gesagt an den Digitalarterien.

Im folgenden werden die für die Indikation einer Lyse- und Arwintherapie wichtigsten Anamnesedaten und Untersuchungsergebnisse beschrieben. Der Verlauf der Behandlung

sowie deren klinische Resultate werden in den Abschnitten 3.(Ergebnisse) und 4.(Diskussion) erörtert.

Fall 1 (R.T.,♀, 62 Jahre alt)

Vor einem halben Jahr trat bei der Patientin, die eine starke Raucherin war (40 Zigaretten/Tag), eine blaue, schmerzlose Verfärbung der beiden Großzehen auf, die sich jedoch spontan wieder zurückbildete. Einige Tage später wurde die zweite Zehe des linken Fußes blau, diesmal von starken Schmerzen begleitet, so daß sie nach drei Monaten schließlich amputiert werden mußte. Jetzt wurde die Patientin wegen einer schon vier Tage andauernden schmerzhaften, lividen Verfärbung der rechten Kleinzehe stationär aufgenommen.

Im Femoralisangiogramm zeigte sich eine stenosierende Angiopathie mit einer 1,5 cm langen Stenose am Übergang vom mittleren zum distalen Drittel der A.femoralis superficialis links, außerdem endangiopathische Veränderungen im Bereich der distalen A.tibialis anterior und der A.dorsalis pedis links.

Fall 2 (S.H.,♂, 63 Jahre alt)

Der Patient, welcher bis vor acht Tagen 40 Zigaretten/Tag rauchte, gab an, seit zwei Jahren nach etwa 100 m Gehstrecke an einer Claudicatio intermittens, beginnend im linken Bein, zu leiden. Seit drei Wochen hatte er akut im linken Bein vom Knie abwärts unangenehme Parästhesien, die mit starken Ruheschmerzen wechselten. Das bilaterale Femoralisangiogramm ergab einen Verschuß der linken A.femoralis superficialis in Höhe des Adduktorenschlitzes, rechts endangiopathische Veränderungen der Ober- und Unterschenkelarterien mit Verschuß der A.tibialis posterior.

Fall 3 (H.A., ♂, 38 Jahre alt)

Der Patient, ein starker Raucher, kam mit einem akuten Ischämiesyndrom des rechten Vorfußes zur Aufnahme. Das mechanische Oszillogramm zeigte an Ober- und Unterschenkel normale Pulsationen, distal der Knöchel allerdings keine Ausschläge, wobei am Knöchel selbst rechts eine stark verminderte Amplitude gegenüber links auffiel.

Fall 4 (P.F., ♂, 42 Jahre alt)

Der Patient, der 30 Zigaretten/Tag rauchte, kam ebenfalls mit einem akuten Ischämiesyndrom des rechten Fußes in die Klinik, welches auch wieder mit Hilfe des Oszillogramms objektiviert wurde. Die Anamnese ergab eine Claudicatio intermittens nach 200 m Gehstrecke, jedoch keinen Ruheschmerz.

Fall 5 (G.J., ♂, 58 Jahre alt)

Seit vier Monaten bestanden Beschwerden im Sinne einer Claudicatio intermittens. Die Gehstrecke betrug zum Zeitpunkt der Aufnahme 150 m, außerdem klagte der Patient über beginnenden Ruheschmerz. Die Nikotinanamnese ergab sechs bis acht Zigaretten/Tag. Das bilaterale Femoralisangiogramm zeigte einen Verschuß der rechten A.femoralis superficialis auf einer Strecke von 1 cm und 11 cm auf einer Strecke von etwa 6 cm. Daneben bestand noch ein Verschuß der A.tibialis posterior rechts und der A.tibialis anterior links.

Fall 6 (A.A., ♂, 24 Jahre alt)

Der Patient verspürte seit zwei Monaten Schmerzen im Waden- und Fußbereich beider Beine. Drei Wochen vor der Aufnahme verfärbte sich der linke Vorfuß livide; eine Woche später trat zwischen der vierten und fünften Zehe links eine Ulzeration aufgrund von Durchblutungsstörungen auf. Die Pulse waren an beiden Füßen nicht tastbar, ebenso wenig der Puls der rechten A.poplitea. Im Femoralisangiogramm ergab sich ein 7 cm langer Verschuß der A.femoralis superficialis rechts und ein Abbruch der A.tibialis anterior links in Höhe des oberen Sprunggelenks sowie eine fehlende Darstellung der A.tibialis posterior links.

Fall 7 (E.L., ♂, 62 Jahre alt)

An dem Patienten war vor zwei Jahren wegen eines Verschlusses der rechten A.poplitea eine Thrombektomie vorgenommen worden. Nun traten Claudicatio-Beschwerden nach ca. 300 m Gehstrecke auf, ferner Ruheschmerzen in Form von Ziehen und Brennen im rechten Vorfuß. Das bilaterale Femoralisangiogramm zeigte einen langstreckigen Verschuß der rechten A.femoralis superficialis und eine kurze Verschußstrecke in der linken Oberschenkelarterie, daneben aber noch zahlreiche, teilweise das Gefäßlumen stenosierende Wandveränderungen. Die Unterschenkelarterien waren sowohl rechts als auch links weitgehend verschlossen.

Die Fälle 8 bis 10 stellen Patienten mit obliterierenden Angiopathien der oberen Extremitäten dar.

Fall 8 (S.B., ♀, 36 Jahre alt)

Die Patientin litt seit 14 Tagen an heftigen Schmerzen im linken Zeigefinger; dessen Kuppe wies eine Blauverfärbung auf, die sich nach einer Woche bis auf das Mittelglied ausgedehnt hatte. Die Nikotinanamnese ergab einen Zigarettenkonsum von 20 bis 40 Stück/Tag. Als weitere Risikofaktoren für eine Angiopathie kamen noch die Einnahme von Kontrazeptiva bis vor einem Jahr sowie eine Hypertonie mittleren bis schwereren Grades (RR 190/120 mm Hg) hinzu. Im elektronischen Oszillogramm zeigte sich ein Digitalarterienverschuß des linken Zeigefingers.

Fall 9 (M.G., ♂, 49 Jahre alt)

Vor sieben Wochen bemerkte der Patient, daß im Anschluß an ein Trauma sich die Fingerendglieder des Ring- und des kleinen Fingers rechts blau verfärbten; nach einigen Tagen wurde die Fingerkuppe des Ringfingers weiß, es traten Kältegefühl und unerträgliche Schmerzen auf. Als Lokalbefund wurde bei Klinikaufnahme eine Nekrose der Fingerkuppe des vierten Fingers rechts mit Paronychie festgestellt. Im elektronischen Oszillogramm ergaben sich an der linken Hand normale Befunde, an der rechten dagegen nur niedrige Kollateraloszillationen als Zeichen einer Endangiitis obliterans.

Fall 10 (S.H., ♂, 58 Jahre alt)

Vor einer Woche wurde der kleine Finger der rechten Hand blau und kalt, in geringerem Ausmaß auch der Mittel- und Ringfinger. Der Patient rauchte ca. 12 Zigaretten/Tag, sonst waren keine Risikofaktoren vorhanden. Im elektronischen Oszillogramm waren an der rechten Hand deutliche

Zeichen für Minderdurchblutung im Bereich des fünften Fingers, weniger ausgeprägt auch im Bereich des dritten und vierten Fingers zu sehen.

2.4. V e r s u c h s a n o r d n u n g

Im Rahmen dieser Versuchsreihe wurden vor der Arwintherapie, während der ersten fünf Tage und wieder am achten Tag der Behandlung folgende Werte bestimmt: Viskosität, Fibrinogen, Hämatokrit und BKS. Die ersten drei Parameter spielen eine sehr wichtige Rolle in der Beeinflussung der Fließeigenschaften des Blutes; das Ziel der Behandlung mit Arwin ist es, bei obliterierenden Angiopathien die Makro- und insbesondere die Mikrozyrkulation durch Verringerung der Viskosität positiv zu beeinflussen. Fibrinogen und Hämatokrit wiederum sind neben der Erythrozytenflexibilität entscheidende Faktoren für die Größe der Blutviskosität.

Es wurde auch bei jedem Patienten mindestens ein Plättchenaggregationstest (PAT) durchgeführt. Bei der Voruntersuchung sowie am achten Tag der Versuchsreihe wurden neben Blutdruck- und Pulsmessung im Zentrallabor der Klinik noch eine Reihe von Laborwerten von Blut und Urin bestimmt, die im Abschnitt 2.4.5. genannt werden.

2.4.1. V i s k o s i t ä t

Wie schon oben erwähnt, spielt die Viskosität in der Durchblutung der kleinen und kleinsten Gefäße, also im Bereich der Arteriolen, Kapillaren und Venolen, eine entscheidende Rolle. Dieser Sachverhalt läßt sich

physikalisch durch das HAGEN-POISSEUILLE'sche Gesetz ausdrücken:

$$\frac{V}{t} = \frac{\Delta p \cdot r^4 \cdot \pi}{8 \cdot \eta \cdot l}$$

$\frac{V}{t}$	Stromvolumen/Zeit
Δp	Druckgradient
r	Gefäßradius
η	Viskosität
l	Gefäßlänge

Aus der Formel geht hervor, daß 1. Änderungen des Gefäßquerschnittes nur eine grobe Regulierung der Durchblutung zulassen (Radius in der vierten Potenz im Zähler), 2. Änderungen der Blutviskosität für eine diskretere Regulierung des Blutdurchstroms verantwortlich sind (η erscheint nur in der ersten Potenz im Nenner (32)). Außerdem geht mit kleiner werdendem Gefäßradius ($r < 1$) der Zähler schneller gegen Null als der Nenner; daraus folgt, daß bei sehr kleinen Gefäßen die Durchblutung von der Viskosität relativ stärker beeinflußt wird als bei großen.

Das HAGEN-POISSEUILLE'sche Gesetz gilt aber nur so lange, wie sich die Flüssigkeit in laminarer Strömung befindet, d.h. die Strömung erfolgt an jeder Stelle des Rohrquerschnittes parallel zur Rohrachse. Die Geschwindigkeit ist an der Rohrwand gleich Null und nimmt nach der Mitte hin kontinuierlich zu. Wenn sie einen für jede Flüssigkeit charakteristischen Wert überschreitet, entsteht eine turbulente Strömung mit Wirbelbildung. Für das Blutgefäßsystem trifft dies allerdings nur in seltenen Fällen zu (z.B. an geschädigten Herzklappen; die Turbulenz kann hier auskultatorisch als Herzgeräusch wahrgenommen werden) und kann deshalb hier vernachlässigt werden.

Bei gleicher Flüssigkeitsart und -zusammensetzung ist deren Viskosität sehr stark temperaturabhängig. Dies muß bei der Messung berücksichtigt werden (s.u.), da schon

kleine Temperaturschwankungen die Ergebnisse verfälschen können.

Durchführung der Viskositätsbestimmung

Bei der täglichen Blutentnahme aus einer Cubital- oder Unterarmvene wurden immer mindestens drei Einmalspritzen benötigt (5 ml für Quick-Wert und Fibrinogen, je 2 ml für BKS und Viskosität). Die Spritzen wurden in dieser Reihenfolge mit dem Blut des Patienten gefüllt; so war gewährleistet, daß das Blut für die Viskositätsbestimmung nur ganz kurz in der Spritze verblieb und unter möglichst physiologischen, d.h. intravasalen Bedingungen in die Meßapparatur gelangte.

Das Meßgerät ist ein Mikro-Viskosimeter (Wells-Brookfield) und besteht im wesentlichen aus einem zylinderförmigen Gefäß und einer dicht über dessen Oberfläche rotierenden Platte; diese ist eigentlich ein Konus mit einem Neigungswinkel von 1,57°. Durch einen Thermostaten wird die Temperatur in dieser Meßapparatur konstant auf 37°C gehalten.

Nach der Blutentnahme wird das runde Gefäß aus seiner Halterung gelöst; aus der 2 ml-Einmalspritze füllt man genau 1 ml ein, das System wird wieder verschlossen und die Rotation der Platte in Gang gesetzt. Das Prinzip der Meßmethode besteht nun darin, daß die kreisende Platte durch die Flüssigkeit, also in unserem Fall durch das Blut, einer Scherkraft ausgesetzt wird, die der Kreisbewegung einen gewissen Bremseffekt entgegensetzt. Dieser ist mit der Viskosität der Flüssigkeit eng korreliert, d.h. er wird umso größer sein, je höher die Viskosität ist. Diese physikalischen Verhältnisse werden über ein kompliziertes System auf eine Skala übertragen, welche 100 Einheiten umfaßt; nach 25 Sekunden wird die Rotation gestoppt und das Ergebnis abgelesen. Die Normwerte für die Blutviskosität gesunder Kontrollpersonen liegen bei diesem Gerät etwa zwischen 25 und 35 Einheiten. Mit Hilfe einer Eichkurve

können diese Relativwerte in die physikalische Einheit der Viskosität, das Centipoise (cP), umgerechnet werden.

Da das Meßgerät sehr empfindlich und stör anfällig ist, mußten besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Um auch nur geringste Erschütterungen zu vermeiden, wurde es vom Labor zu der Krankenstation, wo die Messungen durchgeführt wurden, getragen; am Ort der Messung wurden mit Hilfe einer eingebauten Wasserwaage die Meßflächen jedes Mal genau waagerecht eingestellt. Nach jeder Viskositätsbestimmung mußten die vom Blut benetzten Teile mit klarem Leitungswasser und Papierhandtüchern vorsichtig und schonend, aber dennoch gründlich gereinigt werden.

2.4.2. F i b r i n o g e n

Das Fibrinogen gehört zu den Globulinen des Blutplasmas; es ist ein Glykoproteid mit etwa 5% Kohlenhydratanteil (Galaktose, Mannose, Glukosamin). Das Molekulargewicht beträgt 340000, seine Plasmakonzentration 200 bis 500 mg%. Das vergleichsweise hohe Molekulargewicht und die hohe Konzentration des Fibrinogen stellen bei gleichbleibendem Hämatokrit einen wesentlichen Faktor in der Beeinflussung der Blutviskosität dar.

Einen Überblick über die Veränderungen des Fibrinogen und seiner Untereinheiten bei der Gerinnung und der Fibrinolyse gibt Abb.9, S.44.

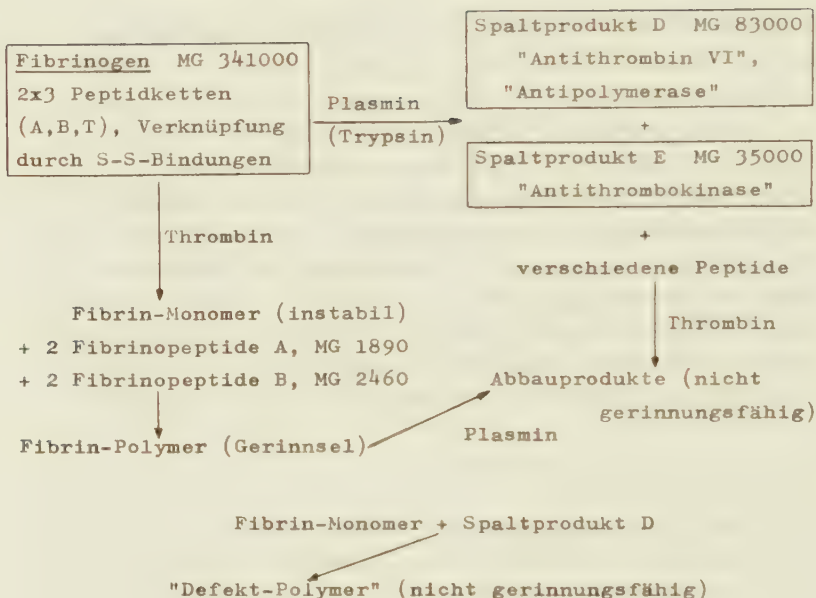


Abb.9: Schematische Darstellung der enzymatischen Umwandlung von Humanfibrinogen.

(Aus: SCHWICK, G., Th. KRANZ, R. SCHMIDTBERGER, K. STÖRIKO: Zur Immunologie des Fibrinogen und seiner Spaltprodukte. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 43)

Die Bestimmung des Plasmafibrinogen wurde von uns täglich nach der Methode von CLAUSS durchgeführt. Man geht dabei folgendermaßen vor:

Prinzip der Methode: Das Plasma wird mit einer relativ großen Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei in erster Linie vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

Reagenzien: 1. Pufferlösung pH 7,3. Diese wird

durch Mischung von gleichen Teilen Diäthylbarbitursäurepuffer pH 6,7 und pH 7,6 hergestellt. 2. Test-Thrombin. Dieses wird im Kühlschrank bei $+4^{\circ}$ bis $+6^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Eine Ampulle Test-Thrombin wird in 1 ml Aqua bidest. gelöst und 15 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen; danach ist die Lösung gebrauchsfertig und ca. eine Stunde haltbar.

Ausführung: 1. Das Citratblut (1:5) wird fünf Minuten bei 3000 U/Min. zentrifugiert und das überstehende Plasma abpipettiert. 2. Das Plasma wird im Verhältnis 1:10 mit der Pufferlösung pH 7,3 verdünnt. Es werden nun 0,2 ml der Plasmaverdünnung eine Minute im Wasserbad bei 37°C angewärmt und dann 0,2 ml der Test-Thrombinlösung hinzugefügt. Gleichzeitig setzt man die Stoppuhr in Gang. Nun führt man ein- bis zweimal pro Sekunde einen ausgeglühten erkalteten Platinhaken durch das Gemisch und stoppt bei Gerinnungseintritt sofort ab. Bei jedem Patienten werden drei Bestimmungen durchgeführt; der Mittelwert wird in Sekunden angegeben. Mit Hilfe einer Eichentabelle können die Sekunden in Konzentrationswerte umgerechnet werden; z.B. entsprechen zehn Sekunden einer Fibrinogenkonzentration von 260 mg%. Man bestimmt bei jeder Untersuchungsreihe auch die Konzentration in einem Mischplasma mit, welches aus normalem Blutsenkungsmischplasma besteht.

2.4.3. H ä m a t o k r i t

Wollte man das Blut chemisch in die kolloiddispersen Systeme einordnen, so könnte man es als Suspension bezeichnen: eine Flüssigkeit (Plasma), in der sich feste Teilchen (die Blutzellen) befinden. Wenn man die Gesamtblutmenge gleich 100% setzt, gibt der Hämatokrit den prozentualen Volumenanteil der Blutzellen an. Die Erythrozyten machen dabei normalerweise mehr als 99% des Hämatokritwertes

aus, der Rest besteht aus Leukozyten und Thrombozyten. Der Hämatokrit ist ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur Beurteilung von Flüssigkeitsverschiebungen zwischen dem intra- und extravasalen Raum. Da er ein Maß für die ungelösten, festen Blutbestandteile ist, besitzt sein Wert auch eine hohe Aussagekraft bezüglich der Blutviskosität. Mit steigendem Hämatokrit wird das Blut zäher und visköser, weil die korpuskularen Blutelemente eine höhere innere Reibung besitzen als die viel kleineren Plasmaproteine und die anderen im Blut gelösten Stoffe. Die Normalwerte sind beim Mann $47 \pm 7\%$, bei der Frau $42 \pm 7\%$.

Zur Bestimmung des Hämatokrits verwendeten wir Restblut aus der Blutprobe für die Viskositätsmessung. Es wird ein heparinisiertes Kapillarröhrchen zu etwa drei Viertel mit Blut gefüllt und das blutfreie Ende an der Flamme eines Bunsenbrenners zugeschmolzen. Anschließend wird es fünf Minuten lang bei 3000 U/Min. zentrifugiert und dann der prozentuale Volumenanteil der Blutzellsäule am Gesamtblut ausgerechnet.

2.4.4. P l ä t t c h e n a g g r e g a t i o n s t e s t (P A T)

Untersuchungen von BREDDIN et al. (33) haben ergeben, daß im Plasma mancher Patienten mit obliterierenden Angiopathien ein Faktor vorhanden ist, der zu einer verstärkten Zusammenballung und Verklebung der Thrombozyten führt, ohne daß äußere Faktoren, z.B. eine Endothelläsion, Anlaß dazu geben würden. Ferner wurde festgestellt, daß die Zugabe von Streptokinase, Urokinase oder auch Plasmin zu einem völligen Verschwinden dieser pathologischen Aggregation und Agglutination führt. Da diese Thrombozytenaggregationshemmung nur bei Auftreten von Plasmafibrinogenspaltprodukten entstand, werden diese als der entscheidende Mechanismus bei

diesem Vorgang angesehen. Es wird die Hypothese aufgestellt, daß der plättchenaggregierende Faktor (PAF) auch ein Fibrinogenderivat sei. Eine Übersicht über Entstehung und Aktivierung dieses PAF gibt Abb.10.

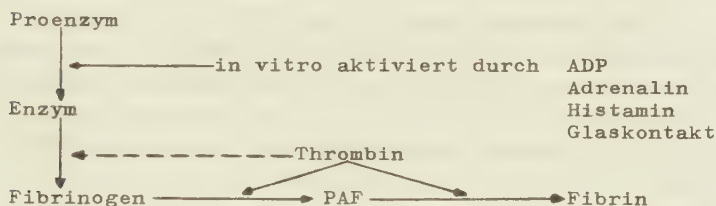


Abb.10: Schematische Darstellung einer Arbeitshypothese über die Entstehung eines plättchenaggregierenden Plasmafaktors: der Fibrinogenabbau zu PAF kann sowohl durch Thrombin als auch durch ein weniger spezifisches Enzym erfolgen.

(Aus: KRZYWANEK, H. J., P. BURGHARDT, A. GEBAUER, R. WIEDEMANN u. K. BREDDIN: Beeinflussung von Funktion und Aggregation der Thrombozyten durch Streptokinase und Urokinase. Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse, Internationales Symposium vom 29.9. bis 1.10.67 in Ulm/Donau)

Die Plättchenaggregation kann medikamentös auch durch Acetylsalicylsäure (Colfarit^R) und Bencyclanhydroxyfumarat (Fludilat^R) gehemmt werden, wobei hier natürlich die Eingriffe in die Blutgerinnung, wie es bei Streptokinase oder Urokinase der Fall ist, unterbleiben.

Bezüglich der Nomenklatur unterscheidet man zwischen Aggregation und Agglutination: die Aggregation ist reversibel, die Plättchen behalten ihre normale Form und Funktion bei; die Agglutination ist irreversibel, die

Thrombozyten verschmelzen miteinander und verlieren ihre Funktion.

Durchführung des PAT

Für die Blutentnahme wird in eine 10 ml-Einmalspritze 1 ml Natriumcitrat (3,8prozentige Lösung) aufgezogen und diese bis zur 10 ml-Marke mit Blut gefüllt.

Das plättchenreiche Plasma (PRP) wird durch Spontansedimentation (ca. 45 Minuten) gewonnen. Ist die Sedimentation zu langsam, kann das Citratblut einmal, im äußersten Fall auch zweimal, fünf Minuten lang bei 1000 U/Min. zentrifugiert werden. Blut und PRP dürfen nur in Polystyrol-Einmalzentrifugenbechern aufbewahrt werden.

Man gibt nun 1,5 ml des PRP in ein silikonisiertes Meßkölbchen (Inhalt 20 ml) und läßt es zehn Minuten bei 20 U/Min. in einem Wasserbad von 37°C rotieren. Zur Verdünnung legt man in einen Plastik-Zentrifugenbecher vier ml NaCl-Citrat vor und kippt den Inhalt des rotierten Kölbchens dazu. Zur Herstellung eines Vergleichspräparates werden von dem restlichen, nicht rotierten PRP etwa 0,5 ml ebenfalls in vier ml NaCl-Citrat einpipettiert.

Jetzt überschichtet man je einen silikonisierten Plastik-Objektträger 30 Minuten lang mit der Plasmaverdünnung des rotierten bzw. nichtrotierten PRP. Dann werden die Objektträger mehrmals in NaCl-Citrat kräftig gespült, fünf Minuten in 40prozentigem Formalin fixiert und anschließend vorsichtig mit Aqua dest. abgespült.

Die Präparate werden nun fünf Minuten in KMnO_4 oxidiert und dann eine Stunde in Giemsa-Lösung (40 ml Giemsa-Stammlösung und 160 ml Aqua dest.) gefärbt. Nach Oxidieren und Färben müssen sie jeweils unter fließendem Wasser gut abgespült werden.

Die Auswertung der Präparate erfolgt unter dem Lichtmikroskop (16fache Objektivergrößerung):

Stufe I: Die Thrombozyten zeigen vor und nach der Rotation gleiches Verhalten. Überwiegend einzeln liegende

Thrombozyten, kaum Aggregate.

Stufe II: Die Präparate nach Rotation des Citratplasmas zeigen ebenfalls überwiegend einzeln liegende Blutplättchen und gegenüber den Präparaten ohne Rotation eine relativ geringgradige Zunahme der Aggregate. Nur vereinzelt sind Agglutinate festzustellen.

Stufe III: Nach Rotation treten reichlich Aggregate auf neben Agglutinaten. Die Aggregate überwiegen die Agglutinate. Es zeigt sich eine deutliche Verminderung der einzeln liegenden Plättchen.

Stufe IV: Nach Rotation des Citratplasmas sieht man eine starke Verminderung der einzeln liegenden Thrombozyten. Es finden sich reichlich Agglutinate neben Aggregaten. Die Agglutinate überwiegen die Aggregate zahlenmäßig.

Stufe V: Sehr starke Agglutination. Nur vereinzelt einzeln liegende Blutplättchen.

Die Stufen I und II entsprechen dem Normalfall. Die Stufen III bis V werden als pathologisch angesehen im Sinne einer Steigerung der Aggregation bzw. Agglutination.

2.4.5. Weitere Laboruntersuchungen

Außer Viskosität, Hämatokrit und Fibrinogen wurde bei den meisten Patienten täglich auch die Blutkörperchensenkung (BKS) bestimmt.

Vor der Arwinbehandlung wurde neben der obligaten internistischen Allgemeinuntersuchung ein ausführlicher Blut- und Urinstatus gemacht. Der Nüchternblutzucker wurde enzymatisch bestimmt. Das Differentialblutbild beinhaltete die Bestimmung des Hämoglobins sowie der Erythrozyten-, Thrombozyten- und Leukozytenzahl mit deren Unterformen (jugendliche, stabkernige, segmentkernige,

eosinophile und basophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten).

Von den Blutenzymen wurden Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Creatinphosphokinase (CPK) und alkalische Phosphatase (AP) gemessen, ferner von den Stoffwechselparametern des Blutes Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff und Gesamtcholesterin bestimmt.

Schließlich wurde auch das Serum-Gesamteiweiß gemessen und elektrophoretisch in seine einzelnen Fraktionen (Albumin, Alpha₄-Globulin, Alpha₁-Globulin, Beta-Globulin und Gamma-Globulin) differenziert.

Der Urin wurde auf Glukose, Eiweiß und Sediment untersucht.

Diese Blut- und Urinuntersuchungen wurden am achten Tag der Behandlung mit Ausnahme der Blutzuckerbestimmung und der Differenzierung der einzelnen Leukozytenformen wiederholt.

3. E r g e b n i s s e

Die Durchschnittswerte der gemessenen Parameter aller Patienten sind in den Diagrammen auf den folgenden Seiten eingetragen.

Es wurde darauf verzichtet, für die Blutviskosität und die Fibrinogenkonzentration Durchschnittswerte zu bestimmen und daraus eine Sammelkurve für alle Patienten aufzustellen. Dies geschah aus folgenden Gründen: 1. war bei drei Patienten die Fibrinogenkonzentration zu Beginn der Meßreihen als Folge der kurz zuvor durchgeführten oder sogar noch laufenden Lysetherapie schon auf sehr tiefe Werte abgesunken; dies würde eine Verfälschung des Anfangsdurchschnittswertes ergeben; 2. war das von uns benützte Mikro-Viskosimeter sehr anfällig für Störungen und mußte deswegen während der Versuchsreihe dreimal repariert werden. Es war also nicht möglich, bei vier Patienten die Viskositätsbestimmung kontinuierlich über acht Tage durchzuführen, so daß auch hier ein Durchschnittswert ein nicht ganz korrektes Bild ergeben würde. Es werden statt dessen auf den Seiten 52 und 53 die Kurvenverläufe der Meßwerte von zwei Patienten wiedergegeben, um die Wirkung des Arwin auf Viskosität und Fibrinogen zu demonstrieren. Eine ausführliche Erörterung dieser Diagramme folgt in Kapitel 4.

Der PAT wurde jeweils vor Beginn der Arwintherapie bestimmt. Da sich die Werte bei den ersten Patienten aber im Verlauf der Behandlung nicht änderten, wurde später auf eine Wiederholung dieser Bestimmung verzichtet. Der Durchschnittswert vor Therapiebeginn lag bei 2,5 (Stufe II-III).

Die Untersuchung des Urins der Patienten ergab keine wesentlichen Veränderungen während der Behandlung. In keinem Fall traten Glukose oder Eiweiß im Harn auf, in drei Fällen waren im Sediment ganz vereinzelt Plattenepithelien vorhanden.

Die Darstellung der klinischen Ergebnisse dieser Studie folgt auf Seite 59.



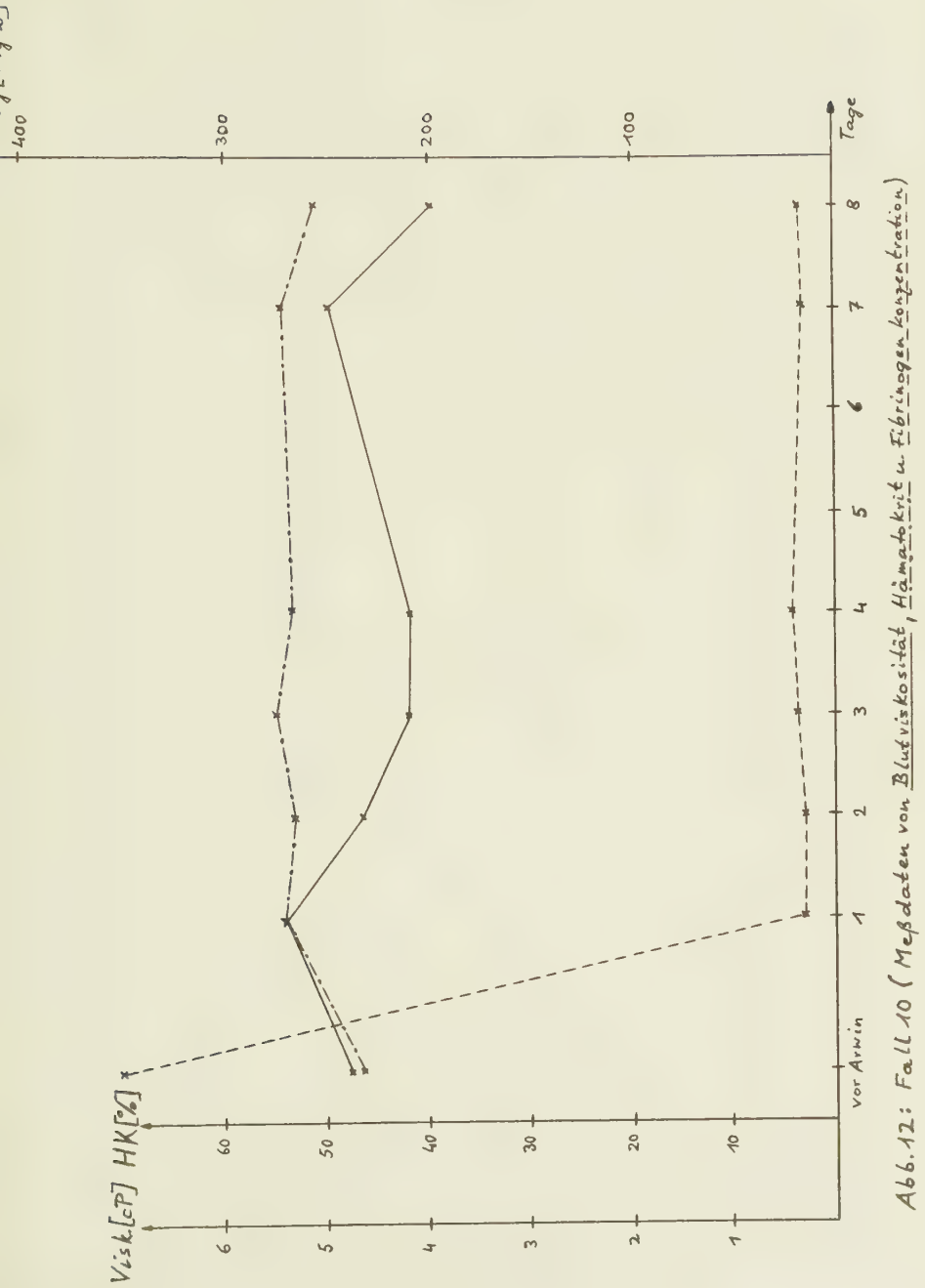




Abb. 13: Verhalten der BKS unter Anrin (Durchschnittswerte)

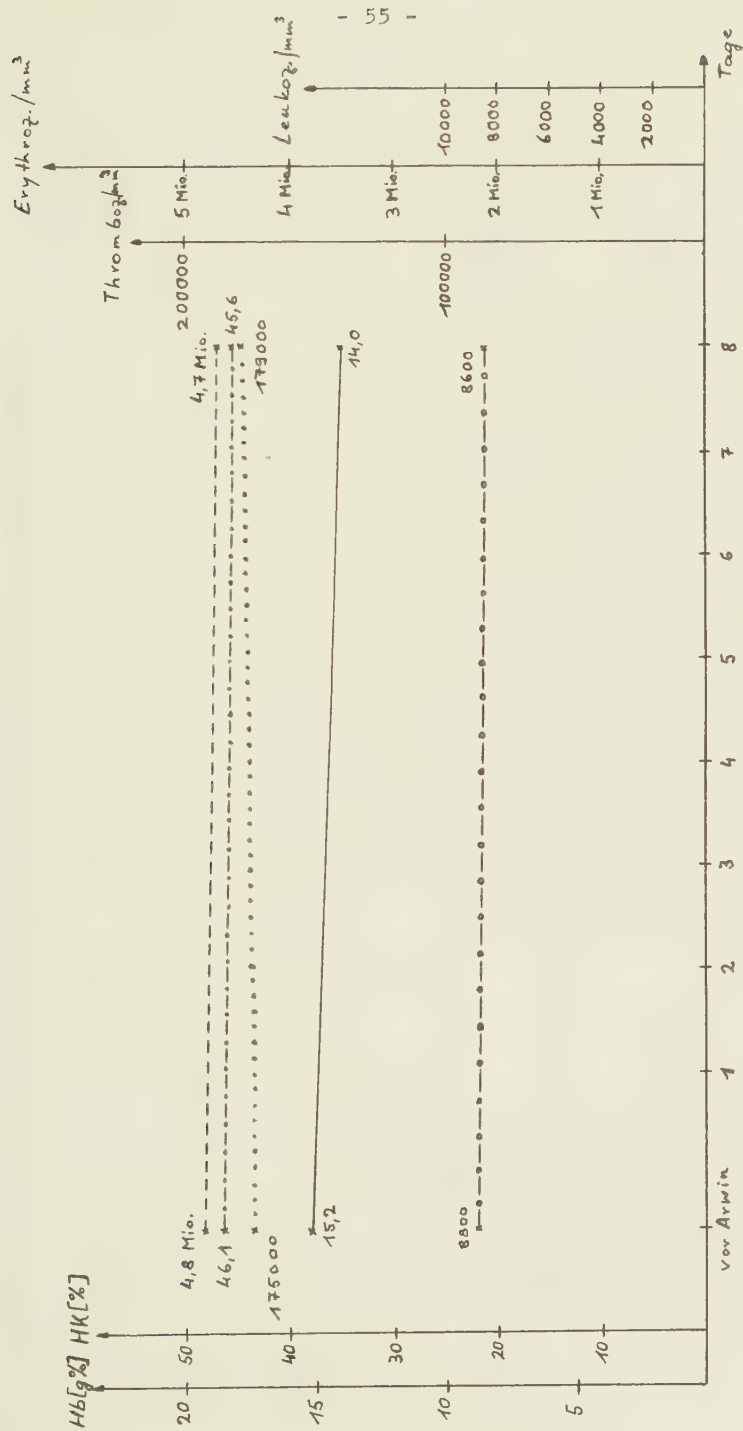


Abb. 14: Verhalten von Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Erythrozyten u. Leukozyten unter Arvin (Durchschnittswerte)

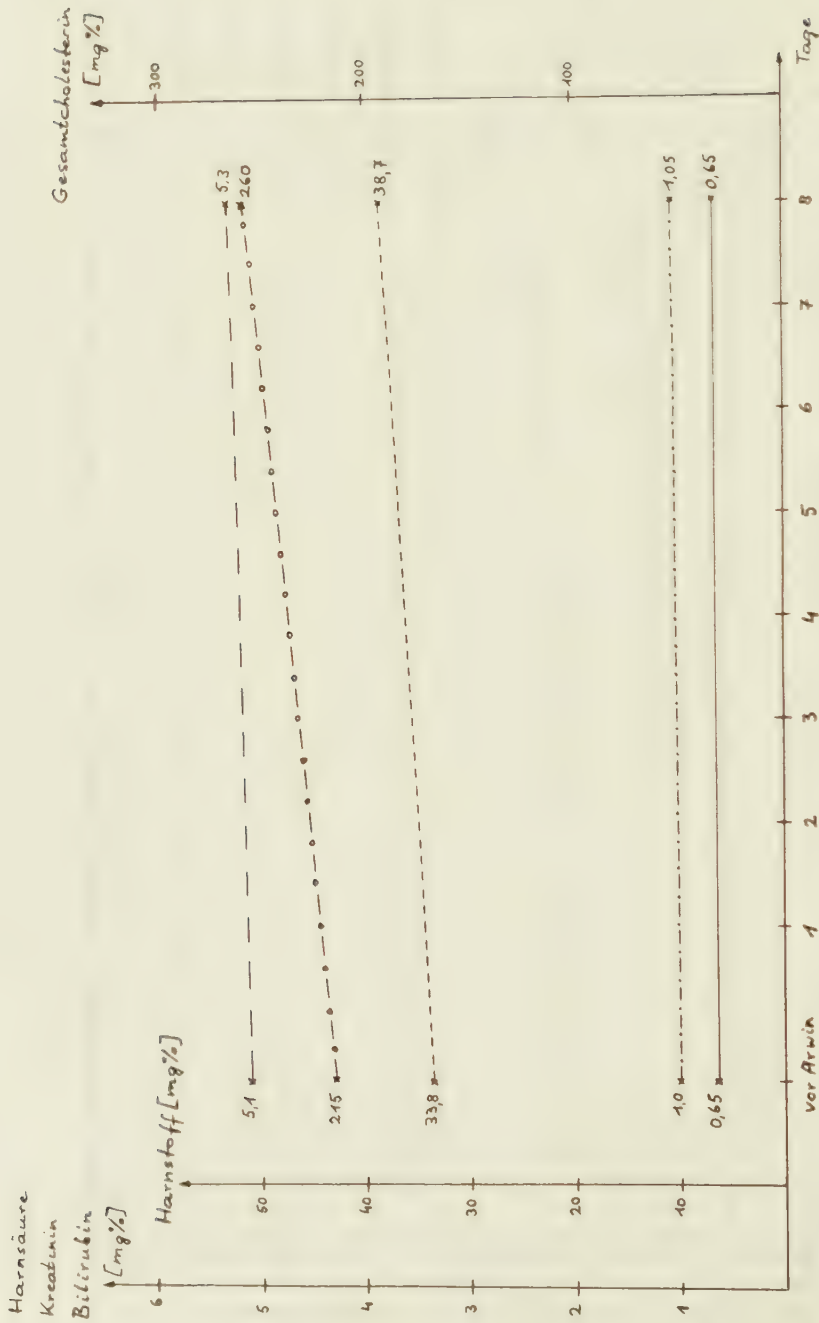


Abb. 15: Verhalten von Bilirubin, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff u. Gesamtcholesterin unter Aruin (Durchschnittswerte)

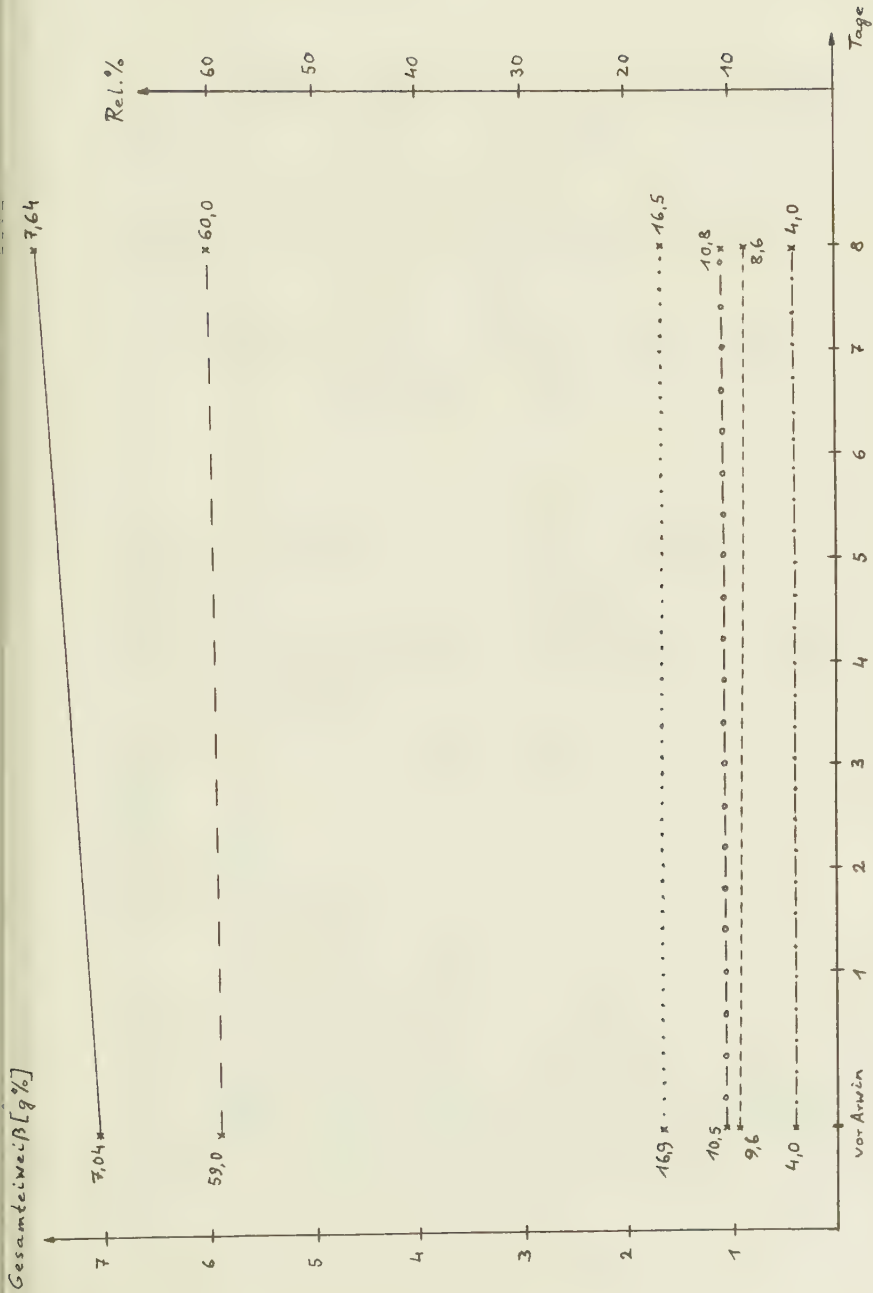


Abb. 16: Verhalten von Gesamteiweiß, Albumin, Alpha₁, Alpha₂, Beta₂ u. Gamma globulinen unter Arwin (Durchschnittswerte)



Abb. 17: Verhalten von SGPT, CPK u. alk. Phosphatase unter Arwin (Durchschnittswerte)

Im folgenden werden die Therapie und die klinischen Ergebnisse bei den zehn Patienten dieser Studie beschrieben.

Bei fünf von sieben Fällen mit obliterierenden Angiopathien der unteren Extremitäten kam es zu einer wesentlichen Besserung der Beschwerden.

Fall 1 (R.T., ♀, 62 Jahre alt)

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Stadium III-IV); Z.n. Amputation der zweiten Zehe links

Nachdem der Versuch einer Rekanalisierung der stenosierten A. femoralis superficialis links nach der transcutanen Katheterdilationsmethode von DOTTER einen nur vorübergehenden Erfolg brachte, erhielt die Patientin zunächst zehn Tage lang 2x10000 E./Tag Heparin (Liquemin^R) s.c. Dann wurde eine Kurzlyse mit Streptokinase (Streptase^R) über zwei Tage mit insgesamt 3250000 E. durchgeführt und anschließend sofort mittels eines Perfusors zwei Amp. Arwin zu je 70 E. in 30 ml physiologischer Kochsalzlösung gegeben. Die Behandlung mit Arwin wurde zwölf Tage lang mit 2x2 Amp./Tag in je 50 ml 0,9prozentiger NaCl-Lösung fortgeführt. In den letzten Tagen begannen wir die Antikoagulantientherapie mit dem Cumarin-Derivat Phenprocoumarol (Marcumar^R).

Die Nekrose an der rechten Kleinzehe, welche lokal antibiotisch behandelt worden war, bildete sich zurück; die Patientin verspürte kaum noch Schmerzen und konnte in deutlich gebessertem Zustand entlassen werden. Die Pulse am linken Bein, die schon nach der Lyse kräftig zu tasten waren, blieben auch weiterhin palpabel. Ein Kontrollangiogramm ergab eine vollständige Wiederherstellung der Strombahn.

Fall 2 (S.H.,♂, 63 Jahre alt)

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Stadium III)

Zwei kurz aufeinander folgende Lysebehandlungen innerhalb von vier Tagen mit je 600000 E. Streptokinase, unterbrochen von einer Heparin-gabe von insgesamt 30000 E., brachten keine wesentliche Besserung. Daraufhin wurden anschließend an die zweite Streptokinasebehandlung über einen Zeitraum von sechs Stunden zwei Amp. Arwin gegeben, dann 13 Tage lang 2x2 Amp. und am 15.Tag schließlich nur noch 1x2 Amp. Auch hier wurde, wie üblich, zwei Tage vor Absetzen des Arwins eine überlappende Behandlung mit Phenprocoumarol eingeleitet.

Ab dem sechsten Tag der Arwinbehandlung benötigte der Patient keine Analgetika mehr, die Fußpulse waren deutlich tastbar. Die subjektive Besserung wurde durch ein Kontrolloszillogramm objektiviert. Bei der etwa ein Jahr später durchgeführten Nachuntersuchung gab Herr S. an, wieder stundenlang ohne Claudicatio-Beschwerden herumgehen zu können. Von den Fußpulsen links war allerdings die A.dorsalis pedis wieder nur schwach tastbar, der Puls der A.tibialis posterior fehlte sogar ganz.

Fall 3 (H.A.,♂, 38 Jahre alt)

Diagnose: Akutes Ischämiesyndrom des rechten Fußes

Es wurde zunächst eine Kurzlyse mit 1250000 E. Streptokinase durchgeführt, worauf sich eine vorübergehende Besserung mit wieder tastbaren Fußpulsen zeigte. Nach zwei Tagen allerdings waren sie wieder verschwunden; die oszillographische Untersuchung bestätigte den Verdacht eines erneut aufgetretenen Strombahnhindernisses. Deshalb erhielt der Patient ein zweites Mal Streptokinase (2200000 E.) und anschließend nach dem schon weiter oben angegebenen Schema 14 Tage lang Arwin mit nachfolgender Antikoagulation.

Die Fußpulse konnten schon am dritten Tag der Arwintherapie am rechten Fuß wieder getastet werden, wenn auch nicht so deutlich wie links. Das Kontrollangiogramm zeigte links normale Gefäßverhältnisse, rechts im Bereich der Unterschenkelarterien zwar immer noch Strombahnunterbrechungen, aber eine genügende Auffüllung der Arterien des Fußes über Kollateralen im Sprunggelenksbereich. Diese wesentliche Besserung wurde ein halbes Jahr später bei der Nachuntersuchung durch die Aussage des Patienten, er sei wieder in der Lage, ohne Beschwerden einen sieben km langen Dauerlauf zu machen, bestätigt.

Fall 4 (P.F., ♂, 42 Jahre alt)

Diagnose: Akutes Ischämiesyndrom des rechten Fußes

Es wurde der Versuch einer Lysebehandlung mit insgesamt 5200000 E. Streptokinase innerhalb von drei Tagen unternommen. Da sich die Beschwerden aber nicht wesentlich besserten, erhielt der Patient zwölf Tage lang Arwin mit anschließender Antikoagulantienbehandlung.

Der klinische Befund des Ischämiesyndroms besserte sich während der Arwinbehandlung deutlich, das mechanische Oszillogramm zeigte integrierte Ausschläge als Ausdruck kompensatorischer Kollateralenbildung.

Fall 5 (G.J., ♂, 58 Jahre alt)

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Stadium III)

Der Versuch einer Rekanalisation der A.femoralis superficialis rechts nach der Methode von DOTTER führte zu einer kurzzeitigen Besserung der Beschwerden mit Verlängerung der Gehstrecke von 150 auf ca. 300 m. Nachdem kurz darauf jedoch ein angiographisch gesicherter Reversschluß auftrat, wurde ein zweiter Rekanalisationsversuch

nach DOTTER und anschließend wegen des zu hohen Antistreptokinasetiters eine Lysebehandlung mit 1500000 E. Urokinase durchgeführt. Die Erfolglosigkeit dieser therapeutischen Maßnahmen dokumentierte sich neben dem unveränderten klinischen Befund auch im Femoralisangiogramm rechts: die A. profunda femoris stellte sich überhaupt nicht dar, die A. femoralis superficialis zeigte eine erhebliche Stenosierung über eine Länge von 20 cm. Daraufhin entschlossen wir uns zu dem Versuch einer Lyse mit insgesamt 5250000 E. Streptokinase unter Glukokortikosteroidschutz. Unter dieser Therapie kam es zu einem Verschwinden des vorher beschriebenen 20 cm langen Defektes; auch während der nachfolgenden, 17 Tage andauernden Arwinbehandlung blieb die A. femoralis superficialis weiterhin offen, an dem Befund der A. profunda femoris änderte sich jedoch nichts. Mit der üblichen Antikoagulantientherapie konnte der nun beschwerdefreie Patient entlassen werden, die Gehstrecke war nicht mehr limitiert.

Leider wurde dieser Erfolg sieben Wochen später durch einen Unfall wieder zunichte gemacht. Das Anlegen eines Gipsverbandes am rechten Bein für die Dauer von fünf Wochen führte wieder zu einem Verschuß der A. femoralis superficialis. Trotz eines Antistreptokinasetiters von 4000000 E. führten wir ebenfalls unter Kortikoidschutz eine fünftägige Lysebehandlung mit 10750000 E. Streptokinase durch und gaben anschließend elf Tage lang Arwin, gefolgt von Marcumar.

Im Kontrollangiogramm sahen wir, daß die Streptokinasebehandlung diesmal ohne Erfolg gewesen war; die A. femoralis superficialis war verschlossen geblieben. Es zeigte sich jedoch eine Füllung ihrer distalen Anteile über Kollateralen, deren Ausbildung sehr wahrscheinlich auf die Wirkung des Arwin zurückzuführen ist.

In den Fällen 6 und 7 blieb die konservative Behandlung ohne Erfolg.

Fall 6 (A.A.,♂, 24 Jahre alt. Meßwerte von Blutviskosität, Fibrinogenkonzentration und Hämatokrit siehe Abb.11, S.52)

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Stadium IV)

Am Anfang der Therapie stand eine 24stündige Lyse mit 3250000 E. Streptokinase; dann erhielt der Patient drei Tage lang Heparin und wurde gleichzeitig mit Phenprocoumarol antikoaguliert. Da die Beschwerden unvermindert weiterbestanden, wurde zwölf Tage nach der Lysebehandlung nach Absetzen des Antikoagulans die Arwintherapie nach dem üblichen Schema 15 Tage lang durchgeführt. Auch dieser Behandlungsversuch brachte aber nicht den gewünschten Erfolg: die Schmerzen in beiden Füßen nahmen zu, die Ulzeration am linken Vorfuß blieb progredient. Erst eine lumbale Sympathektomie brachte eine Besserung der subjektiven Beschwerden und objektiven Befunde.

Fall 7 (E.L.,♂, 62 Jahre alt)

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Stadium II-III);

Z.n. Thrombektomie der A.poplitea rechts

Es wurden zunächst innerhalb von drei Tagen insgesamt 7400000 E. Streptokinase zugeführt. Dabei konnte eine Rekanalisation der rechten A.femoralis superficialis durch Auskultation eines Strömungsgeräusches festgestellt werden. Dieser Erfolg hielt jedoch nicht lange an; ein Verschwinden des Femoralispulses rechts kurz darauf ließ auf einen Reverschluß, diesmal sehr wahrscheinlich in der rechten A.iliaca externa, schließen. Gleichzeitig begann sich eine Gangrän des rechten Vorfußes auszubilden. Auch die nachfolgende Arwinbehandlung über einen Zeitraum von

zwölf Tagen konnte das Fortschreiten der Nekrose nicht mehr aufhalten, so daß der Patient zur Amputation des Beines in eine chirurgische Klinik überwiesen werden mußte.

Die Fälle 8 bis 10 stellen Patienten mit obliterierenden Angiopathien der oberen Extremitäten dar.

Fall 8 (S.B., ♀, 36 Jahre alt)

Diagnose: Digitalarterienverschluß des linken Zeigefingers

Die Lysebehandlung mit 2250000 E. Streptokinase und die anschließende Gabe von Heparin brachten keine Besserung der Beschwerden. Bei der Arwindosierung wurde etwas abweichend vom üblichen Schema folgendermaßen vorgegangen: am ersten Tag 2 Amp., dann elf Tage lang 2x2 Amp., am 13.Tag 1x2 und 1x3 Amp. und am 14. und 15.Tag je 2x3 Amp. Arwin. Auch hier wurde in den letzten Tagen überlappend eine Antikoagulantienbehandlung mit Phenprocoumarol eingeleitet.

Unter dieser Therapie verschwanden die Schmerzen weitgehend; der blaugefärbte Bezirk, der sich bei der Aufnahme bis über das Mittelgelenk des linken Zeigefingers erstreckt hatte, bildete sich bis auf eine kleine, scharf demarkierte Zone an der Fingerkuppe zurück.

Fall 9 (M.G., ♂, 49 Jahre alt)

Diagnose: Posttraumatische Durchblutungsstörungen des Ringfingers und fünften Fingers rechts

Der Streptokinasebehandlung mit einer Gesamtdosis von 5000000 E. innerhalb von 48 Stunden und einer

fünftägigen Heparin-gabe schloß sich wegen der Erfolglosigkeit dieser Therapie eine 17 Tage dauernde Behandlung mit Arwin nach dem üblichen Schema an, gefolgt von Phenprocoumarol-Antikoagulation. Nach dem zehnten Tag benötigte der Patient kein Analgetikum (Pentazocin) mehr, die Nekrose heilte zunehmend ab.

Fall 10 (S.H., ♂, 58 Jahre alt; siehe auch Abb.12, S.53)

Diagnose: Digitalarterienverschlüsse des dritten, vierten und fünften Fingers rechts

Nach einer Kurzlyse mit 3250000 E. Streptokinase, Heparin-Dauerinfusionen über eine Woche und Übergang auf Phenprocoumarol wurde der Patient nach Hause entlassen; wir sahen jedoch schon nach der Lysebehandlung keine Befundänderung, also weiterhin Zeichen für Digitalarterienverschlüsse des dritten bis fünften Fingers. Zunehmende Schmerzen mit Hypästhesien in der Fingerkuppe des Kleinfingers machten eine Woche später erneut eine Klinikeinweisung erforderlich. Es wurde nun eine vierzehntägige Arwintherapie mit anschließender Antikoagulation mit Phenprocoumarol durchgeführt. Dadurch verschwanden die Beschwerden an den Fingern völlig; es traten aber unter der Behandlung mit Arwin Schmerzen im rechten Handgelenk auf, die sich im Verlauf von zwei Monaten wieder vollständig zurückbildeten.

4. D i s k u s s i o n

Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Mikroirkulation des Blutes haben die Behandlungsmethoden der obliterierenden Angiopathien in den letzten Jahren entscheidend beeinflusst. HESS wies schon Ende der fünfziger Jahre darauf hin, daß die Therapie dieser Erkrankungen mit gefäßerweiternden Medikamenten eher zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes führen würde (34). Der Grund für diesen auf den ersten Blick paradox erscheinenden Effekt lag darin, daß gefäßgesunde Bezirke in weit größerem Maß dazu fähig sind, auf eine entsprechende Behandlung mit Vasodilatation zu reagieren, als solche mit obliterierten Gefäßen. Hier sind aufgrund des durch die Angiopathie bedingten Sauerstoffdefizits kaum noch reduzierfähige Widerstandsreserven vorhanden; die Gefäße befinden sich in einem Zustand ausgeprägter Vasodilatation und sind deshalb einer weiteren Stimulation von außen nicht mehr zugänglich. Außerdem führt allgemein eine Gefäßerweiterung ohne Steigerung des Herzminutenvolumens zu einer Senkung des Blutdrucks; aus den oben angegebenen Gründen sind aber die Gefäße im angiopathischen Bereich nicht mehr in der Lage, die zentrale Blutdrucksenkung durch Vasodilatation zu kompensieren, so daß im Endeffekt durch Gabe von vasodilatatorisch wirkenden Substanzen eine weitere Minderdurchblutung in dem erkrankten Gebiet resultiert. Es erschien deshalb sinnvoll, eine Zunahme der Durchblutung über eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes in der Endstrombahn anzustreben, d.h., es mußte versucht werden, auf pharmakologischem Weg die Viskosität des Blutes zu senken. Diese hängt im wesentlichen vom Hämatokrit, der Erythrozytenflexibilität, und der Fibrinogenkonzentration im Plasma ab. Den Angriffspunkt unserer therapeutischen Bemühungen stellte das Fibrinogen dar. (Morphologische Einzelheiten siehe Kap.2.4.2., Fibrinogen.)

Unter der Streptokinasebehandlung ist die unter diesem Gesichtspunkt betrachtete Verminderung der Blutviskosität nur von kurzer Dauer, da der Plasminanstieg im Blut schon nach einigen Stunden seinen Höhepunkt überschritten hat und nachher kein nennenswerter Abbau des Fibrinogens mehr stattfindet. Nach Absetzen der Streptokinase steigt der Fibrinogenspiegel im Sinne eines Rebound-Effektes noch über den Ausgangswert vor Therapiebeginn an. Neben der nun wieder erschwerten Mikrozirkulation ist es vor allem die Gefahr eines Reverschlusses, der den Behandlungserfolg in Frage stellen kann.

Folgende Gründe bewogen uns nun, bei unseren Patienten eine Nachbehandlung mit Arwin durchzuführen: Durch die arwinbedingte Viskositätsverminderung des Blutes als Folge des raschen Fibrinogenabbaus kommt es 1. ohne Veränderung der Gefäßlumina zu einer Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse in der Endstrombahn; 2. durch die veränderten Fließeigenschaften des Blutes zu einer Förderung der Kollateralenbildung; 3. durch die damit verbesserten Ausstromverhältnisse selbst bei nicht mehr lysierbaren Verschlüssen in der Peripherie und durch den während der Arwingabe sehr niedrigen Fibrinogenspiegel zu einer Verminderung der Reverschlußrate nach erfolgreicher Lyse in weiter proximal gelegenen Gefäßabschnitten.

Einen überzeugenden Beweis für die Verbesserung der Mikrozirkulation unter der Kombinationsbehandlung Streptokinase/Arwin hat EHRINGER erbracht (35). Die Messung der reaktiven Hyperämie des Fußes bei Angiopathien im Bereich des Unterschenkels und der Hyperämie der Wade bei Gefäßprozessen in Becken und Oberschenkel zeigte in sieben von acht Fällen eine deutliche Zunahme gegenüber den Werten vor Behandlungsbeginn.

Theoretisch kann allerdings folgender Einwand gegen eine sofort auf die Lysetherapie folgende Arwingabe vorgebracht werden (36): Die Behandlung mit Streptokinase führt zu einer hochgradigen Verminderung von Plasminogen

im strömenden Blut; es wäre also möglich, daß die durch Arwin bedingten Mikrothromben nicht schnell genug vom fibrinolytischen System aus der Blutbahn eliminiert werden könnten. Bei unseren Patienten sind jedoch in keinem Fall klinische Erscheinungen aufgetreten, die diese These bestätigen hätten.

Da aus den in Kap.3 (Ergebnisse) angeführten Gründen keine Sammelkurve für die Meßwerte von Blutviskosität und Fibrinogenkonzentration aufgestellt wurde, soll das Verhalten dieser Parameter zusammen mit dem Hämatokrit an den Graphiken, die für zwei Patienten erstellt wurden (siehe Abb.11 und 12, S.52 und 53), kurz diskutiert werden.

In Abb.11 fällt die Fibrinogenkonzentration innerhalb von 24 Stunden nach Arwingabe von knapp 400 mg% auf einen kaum noch meßbaren Wert von 32 mg% ab. Zu diesem Zeitpunkt ist die Viskosität, wie eigentlich zu erwarten wäre, noch nicht in gleichem Maß abgesunken, sondern sogar von 6,05 auf 6,35 cP angestiegen. Wir nehmen an, daß die Ursache dafür z.T. in der Anwesenheit von Fibrinogenspaltprodukten liegt, die bis zu 24 Stunden nach Therapiebeginn im Blut nachgewiesen werden können (siehe Abb.8, S.29). Ein Blick auf die Graphik zeigt, daß diese Viskositäts-erhöhung andererseits sicher auch auf die Veränderung des Hämatokrits von 46,0 auf 55,0 % zurückzuführen ist. Nach dieser Initialphase fällt die Blutviskosität in den nächsten Tagen bis auf ein Minimum von 3,5 cP ab. (Der Ausgangswert vor Therapiebeginn lag bei 5,8 cP). Der leichte Anstieg gegen Ende der Meßreihe bis auf 4,45 cP trotz gleichbleibend niedriger Fibrinogenkonzentration und fast unverändertem Hämatokrit ist jedoch nicht zu erklären. Er dürfte aber auch ein Grund für die anhaltenden Beschwerden des Patienten trotz Arwinbehandlung sein; in diesem Fall führte nur eine lumbale Sympathektomie zur Besserung des Krankheitsbildes.

In Abb.12 fällt auf, daß trotz hoch gebliebener Blutviskosität die Fibrinogenkonzentration schon bei der

zweiten Messung auf einen sehr niedrigen Wert abgefallen ist. Die Erklärung für diesen scheinbaren Widerspruch liegt darin, daß mit der Arwintherapie schon am Vorabend der ersten Viskositäts- und Fibrinogenbestimmung unter Arwin begonnen wurde, d.h., zwischen Behandlungsbeginn und erster Blutabnahme zur Messung der Blutviskosität und des Fibrinogens lag ein Zeitraum von etwa 14 Stunden. Dieser reichte aus, um das im Blut vorhandene Fibrinogen auf einen extrem niedrigen Wert zu reduzieren (ca. 28 mg%). Der zu dieser Zeit gegenüber dem Ausgangspunkt von 4,75 sogar noch auf 5,4 cP angestiegene Viskositätswert ist wie im vorhergehenden Beispiel sehr wahrscheinlich durch die noch im Blut kreisenden Fibrinogenspaltprodukte und den veränderten Hämatokrit (Steigerung von 46,5 auf 54 %) bedingt. Die absolute Viskositätsverminderung (von 4,75 auf 3,9 cP am achten Behandlungstag) ist nicht so ausgeprägt wie bei dem vorher beschriebenen Patienten, führte aber praktisch zur Beschwerdefreiheit des Betreffenden. Hieraus ist ersichtlich, daß die klinischen Symptome nicht unbedingt mit dem absoluten Wert der Viskositätsveränderung korreliert sein müssen, sondern individuell verschieben auf Blutviskositätsverschiebungen ansprechen können. Die klinische Erfahrung nicht zuletzt auch dieser Studie hat jedoch gezeigt, daß durch die arwinbedingte Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes in der Endstrombahn in den meisten Fällen der obliterierenden Arterioopathien an den Extremitäten ein Erfolg erzielt werden konnte (siehe auch Kap.3, Ergebnisse).

Der Plättchenaggregationstest (Durchschnitt 2,5, Stufe II-III) änderte sich während der Behandlung bei den ersten Patienten nicht. EHRLY und BREDDIN (37) stellten eine Normalisierung der gesteigerten Tendenz zur Geldrollenbildung der roten Blutkörperchen, die von uns nicht untersucht wurde, innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Arwin fest.

Die extreme Hypofibrinogenämie veränderte auch

die Blutkörperchensenkung (BKS) in charakteristischer Weise. Während sie vor der Behandlung 10/17 mm betrug, lag sie am dritten Tag im Durchschnitt bei 3/6 und am achten Tag bei 4/8 mm. Die BKS ist also während der Therapie mit Arwin kein zuverlässiges Kriterium für die Beurteilung eines pathologischen Prozesses, also beispielsweise eines entzündlichen Geschehens.

Das Blutbild zeigte im Verlauf der Behandlung keine wesentlichen Veränderungen. Bemerkenswert war neben einem geringen Abfall des Hämatokrits von 46,1 auf 45,6 % eine Verminderung des Hämoglobins von 15,2 auf 14,0 g%. Diese Tatsache beruht wahrscheinlich auf dem unvermeidlichen iatrogenen Aderlaß in Form der täglichen Blutentnahmen.

Bei den Stoffwechselfparametern sahen wir eine Vermehrung des Gesamtcholesterins von 215 auf 260 mg%. Auch der Harnstoff stieg von 33,8 auf 38,7 mg% geringgradig an, ohne jedoch den Normbereich (10-50 mg%) zu verlassen. Ferner stellten wir eine Zunahme des Gesamteiweißes von 7,04 auf 7,64 g% fest; es wäre aber sicher unbegründet, allein daraus auf einen anabolen Effekt des Arwin zu schließen.

Der Verlauf der Enzyme wies einen gleichsinnigen Abfall der alkalischen Phosphatase von 36 auf 31 und der Creatinphosphokinase von 31 auf 26 mU/ml auf; auch hier bewegten sich die Schwankungen im Bereich des Normalen.

Im ganzen gesehen waren bei der Analyse der Laborwerte keine vom Normbereich abweichenden Veränderungen festzustellen. Wie schon in Kap.3 (Ergebnisse) erwähnt, blieb auch die Urinanalyse frei von pathologischen Befunden.

Das Elektrokardiogramm (EKG) zeigte z.T. unterschiedliche Veränderungen. Bei zwei Patienten trat eine Besserung des Stromkurvenverlaufes ein: in dem einen Fall eine Rückkehr der AV-Überleitungszeit zur Norm und im anderen Fall eine Abnahme der Störung der Erregungsrückbildung.

Bei zwei anderen Fällen sahen wir leichte Verschlechterungen der Kurvenform, und zwar einmal das Auftreten eines inkompletten Rechtsschenkelblocks und zum anderen jetzt eine Zunahme der Zeichen einer Störung der Erregungsrückbildung. Das EKG der übrigen sechs Patienten blieb unverändert normal. Man kann hieraus erkennen, daß die Behandlung mit Arwin die elektrischen Vorgänge am Herzen durchaus beeinflussen kann; die kleine Fallzahl erlaubt aber natürlich noch keine endgültige Wertung dieser Phänomene. Daß aber trotzdem Vorsicht geboten ist, zeigt der Fall einer 57 Jahre alten Patientin, die unter alleiniger Arwintherapie nach zehn Tagen einen Herzinfarkt erlitt; als Ursache konnte eine subendokardiale Blutung nicht ausgeschlossen werden.

Die klinischen Ergebnisse sind bei den Patienten dieser Studie vielversprechend, vor allem bei stenosierenden Prozessen im Bereich der oberen Extremitäten. Bei den drei Fällen mit Digitalarterienverschlüssen oder -stenosen schloß sich den Lyseversuchen mit Streptokinase jeweils eine Antikoagulation mit Heparin an. Da sich der gewünschte Erfolg aber in keinem dieser Fälle einstellte (Fortdauer der Beschwerden, in einem Fall Objektivierung des fehlgeschlagenen Lyseversuches durch ein Oszillogramm), wurde das Arwin zur Verbesserung der Mikrozirkulation eingesetzt. Hierdurch kam es bei einer Patientin zu einer deutlichen Besserung des Zustandsbildes (Schmerzfreiheit, wesentliche Verkleinerung des lividen Bezirks am Zeigefinger); bei den beiden anderen Patienten kann sogar von einer Heilung gesprochen werden (siehe auch klinische Ergebnisse in Kap.3).

Bei den obliterierenden Angiopathien an den unteren Extremitäten stehen zwei Mißerfolgen fünf Erfolge gegenüber, von denen allerdings einer sieben Wochen später durch einen Unfall zunichte gemacht wurde (näheres in Kap.3, Ergebnisse). In einem Fall trat unter der Heparinmedikation nach der ersten (erfolgreichen) Lyse ein Reverschluß auf;

die zweite Streptokinasebehandlung mit nachfolgender Arwingabe führte jedoch zu einem völligen Verschwinden der Beschwerden. Heute kann der Patient wieder Dauerläufe bis zu sieben km machen.

Abb.11, S.52 zeigt, daß auch eine objektive Verbesserung der Durchblutungsverhältnisse in der Endstrombahn bei einem Patienten nicht zu dem gewünschten Erfolg führte. Die Arwinmedikation brachte trotz Verminderung der Blutviskosität keine Besserung der anhaltenden Ruheschmerzen; nur durch eine lumbale Sympathektomie konnte schließlich eine deutliche Verbesserung des Zustandsbildes erreicht werden.

Neben den hier beschriebenen Möglichkeiten der kombinierten Therapie mit Streptokinase und Arwin sollen noch zwei weitere Variationen erwähnt werden, die in jüngster Zeit diskutiert und z.T. auch schon erprobt wurden(38). Um das Blutungsrisiko möglichst klein zu halten, wäre es theoretisch angebracht, die Therapie mit Arwin zu beginnen. Nach ein bis zwei Tagen sind die durch den Fibrinogenabbau entstandenen Spaltprodukte aus dem Blut entfernt und die nachfolgende Gabe von Streptokinase kann ohne Risiko erfolgen.

Die zweite Modifikation, die auch schon klinisch mit Erfolg angewandt worden ist, besteht darin, Arwin nach der ersten Streptokinaseinfusion in einer Dosierung von 2 E./kg KG über einen Zeitraum von sechs Stunden zusammen mit der Lysemedikation zu geben. Damit ist eine schnellere Elimination der durch Arwin entstandenen Mikrothromben gewährleistet, da die Arwininfusion zur Zeit der maximalen Plasminkonzentration im Blut erfolgt. Dabei ist allerdings theoretisch das Risiko einer Blutung besonders groß, da das Zusammentreffen der lysebedingten Fibrinogenspaltprodukte und der Zerstörung des restlichen Fibrinogens durch Arwin die Gerinnungsfähigkeit des Blutes sehr stark beeinträchtigt. Die Therapie mit Streptokinase wird neben der Arwingabe von 2x2 E./kg KG so lange

weitergeführt, bis eine Thrombolyse eingetreten ist oder nicht mehr angenommen werden kann. Auch hier schließt sich an die Arwinbehandlung eine Dauerantikoagulation mit Phenprocoumarol an.

5. Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird die Wirkung von Arwin, einer hochgereinigten Fraktion des Giftes der Malayischen Grubenotter (*Agkistrodon rhodostoma*), in der Nachbehandlung der thrombolytischen Therapie mit Streptokinase bei obliterierenden Arteriopathien in sieben Fällen im Bereich der unteren Extremitäten und in drei Fällen im Bereich der oberen Extremitäten untersucht. Die wesentlichen Prinzipien bei diesem therapeutischen Vorgehen sind einmal die Verhinderung von Rethrombosierungen der Gefäße bei erfolgreicher Lyse durch Erzeugung einer hochgradigen Hypofibrinogenämie und durch Schaffung verbesserter Ausstromverhältnisse. Diese wiederum sind eine Folge des zweiten Wirkungsprinzips, nämlich einer mit dem Fibrinogenabfall einhergehenden Senkung der Blutviskosität, die zu einer Erleichterung der Mikrozirkulation in der Endstrombahn und zu einer verstärkten Kollateralenbildung führt und damit eine verbesserte Blutversorgung der erkrankten Extremitäten, selbst bei erfolgloser Thrombolyse, bewirkt. Außerdem wird die Wirkung des Arwin auf die wichtigsten Blut- und Urinparameter sowie auf das EKG beschrieben.

6. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- (1) TILLET, W. S., R. L. GARNER: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. J. exp. Med. 58: 485 (1933).
- (2) MCCARTY, W. R.: Streptokinase as a thrombolytic agent. Amer. J. Cardiol. 6: 487 (1960).
- (3) SCHWICK, G.: Behringwerk-Mitteilungen 44: 103 (1964).
- (4) DE RENZO, E. C., P. K. SIITERI, B. L. HUTCHINGS, P. H. BELL: J. biol. Chem. 242 (3): 533 (1967).
- (5) SCHWICK, G., N. HEIMBURGER, H. HAUPT: Antiproteinasen des Humanserums. Z. ges. inn. Med. 21 (7): 193 (1966).
- (6) ROBBINS, K. C., L. SUMMARIA, B. HSIEH, R. J. SHAH: J. biol. Chem. 242 (10): 2333 (1967).
- (7) ALKJAERSIG, N., A. P. FLETCHER, S. SHERRY: The mechanism of clot dissolution by plasmin. J. clin. Invest. 38: 1086-1095 (1959).
- (8) GOTTLÖB, R., G. BLÜMEL: Untersuchungen zur Thrombolyse in vitro. Klin. Med. (Wien) 20: 353 (1965).
- (9) GOTTLÖB, R., G. BLÜMEL: Über den Nachweis der Plasminogenverarmung in retrahierten Vollblutgerinnseln und über deren Bedeutung für die Lysierbarkeit mit Streptokinase. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 15: 225 (1966).
- (10) HARMS, D.: Lyse von Leichengerinnseln durch Streptokinase, insbesondere von Speckhautgerinnseln. Therap. u. exp. Fibrinolyse, Internationales Symposium vom 29.9. bis 1.10.1967 in Ulm (Donau).

- (11) GOTTLOB, R., G. BLÜMEL: Mechanismen der Thrombolyse mit Streptokinase bei Thromben verschiedenen Alters. Therap. u. exp. Fibrinolyse, Internationales Symposium vom 29.9. bis 1.10.1967 in Ulm.
- (12) ZEKORN, D.: Biochemische Grundlagen der Thrombolysetherapie mit Streptokinase. Behringwerk-Mitteilungen, Heft 48.
- (13) POLIWODA, H.: Thrombolyse in der Inneren Medizin. Symposium Thrombolysetherapie, Kopenhagen (1967), pp. 25-39.
- (14) ZEKORN, D.: Pathophysiological comments on thrombolysis. Symposium Thrombolysetherapie, Kopenhagen (1967), pp. 17-23.
- (15) EHRINGER, H., M. FISCHER: Erfolgreiche thrombolytische Therapie bei subakuten arteriellen Thrombosen. Med. Welt 19 (1968), pp. 1726-1731.
- (16) ALEXANDER, K., V. BUHL, D. HOLSTEN, H. POLIWODA, H. H. WAGNER: Fibrinolytische Therapie des chronischen Arterienverschlusses. Med. Klinik 63 (1968) 51, pp. 2067-2070.
- (17) LESUK, A., L. TERMINIELLO, J. H. TRAVER: Crystalline human urokinase: some properties. Science 147: 880 (1965).
- (18) SCHMUTZLER, R.: Wie kommt die Thrombolyse durch Urokinase zustande? Thrombolytische Therapie, Symposium der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, 4. Jahrestagung, München, 27. und 28.10.1966.
- (19) REID, H. A. et al.: Clinical effects of bites by Malayan viper (*Ancistrodon rhodostoma*). Lancet 1963/I, 617.
- (20) REID, H.A. et al.: Prolonged coagulation defect (Defibrination Syndrome) in Malayan viper bite. Lancet 1963/I, 621.

- (21) REGOECZI, E.: On the dual action of Agkistrodon rhodostoma venom on fibrinogen. Zeitschr. f. Tropenmedizin und Parasitologie 17, 144 (1966).
- (22) NAHAS, L., K. W. E. DENSON, R. G. MACFARLANE: A study of the coagulant action of eight snake venoms. Thromb. Diathes. Haemorrh. 12 (1964), 355.
- (23) ESNOUF, M. P., G. W. TUNNAH: The isolation and properties of the thrombin-like activity from Ancistrodon rhodostoma venom. Brit. J. Haematol. 13, 584 (1967).
- (24) DAVEY, M. G., E. F. LÜSCHER: Actions of some coagulant snake venoms on blood platelets. Nature (London) 207, 730 (1965).
- (25) GIROLAMI, A., E. E. CLIFTON, D. AGOSTINO: Haemorrhagic syndrome in dogs induced by intravenous thrombin. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 16 (1966), 243.
- (26) ASHFORD, A. et al.: Pharmacology and toxicology of a defibrinating substance from Malayan pit viper venom. Lancet 1968/I, 486.
- (27) MARSTEN, J. L. et al.: Antithrombotic effect of Malayan pit viper venom on experimental thrombosis of the inferior vena cava produced by a new method. Circulation Research 19, 514 (1966).
- (28) BELL, W. R. et al.: Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease. Lancet 1968/I, 490.
- (29) SHARP, A. A. et al.: Anticoagulant therapy with a purified fraction of Malayan pit viper venom. Lancet 1968/I, 493.
- (30) PITNEY, W. R. et al.: Acquired resistance to treatment with Arvin. Lancet 1969/I, 79.
- (31) Arwin-Symposium September 1973.

- (32) HESS, H.: Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. Fortschr. d. Med. 20-21 u. 24/70, 833-838, 923-928.
- (33) KRZYWANEK, H. J., P. BURGHARDT, A. GEBAUER, R. WIEDEMANN, K. BREDDIN: Beeinflussung von Funktion und Aggregation der Thrombozyten durch Streptokinase und Urokinase. Therap. u. exp. Fibrinolyse, Intern. Symposium vom 29.9. bis 1.10.1967 in Ulm.
- (34) HESS, H.: Die obliterierenden Gefäßerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der arteriellen Durchblutungsstörungen der Extremitäten. Urban & Schwarzenberg 1959.
- (35) EHRINGER, H.: Effects of the purified fraction of the Malayan pit viper (Arvin) alone and in combination with Streptokinase in patients with arterial occlusions. Cape Boi, Sardinia, 24th-30th May, 1971. Symposium "Problems related to fibrinolysis".
- (36) LECHNER, K., H. EHRINGER, E. LUDWIG, H. NIESSNER, H. STYCH, E. THALER: Das fibrinolytische System unter Streptokinase- und Arvintherapie. Tagung der Gesellschaft für Innere Medizin an der Universität Graz, März 1972.
- (37) EHRLY, A. M., K. BREDDIN (Zentrum der Inneren Medizin, Universität Frankfurt/Main): Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch Arwin. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 78. Band, 1972.
- (38) KEIL-KURI, E., H. HESS: Erfahrungen mit Arwin in Kombination mit thrombolytischer Therapie. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 79. Band, 1974.

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 10. November 1947 in Hermannstadt in Rumänien geboren als Sohn des Diplomkaufmanns Georg Roth und seiner Gattin Waltraut, geb. Liess. In Rumänien besuchte ich die Volksschule bis einschließlich zur 7. Klasse. Im Mai 1961 kamen wir als Spätaussiedler in die Bundesrepublik Deutschland.

In München besuchte ich das Pestalozzi-Gymnasium und schloß meine schulische Ausbildung mit dem Abitur an dieser Schule ab. Von 1968 bis 1974 studierte ich an der Ludwig Maximilians-Universität München Humanmedizin; im April 1971 legte ich die ärztliche Vorprüfung mit gutem Erfolg, im Dezember 1974 das medizinische Staatsexamen mit sehr gutem Erfolg ab.

Danach war ich sechs Monate als Medizinalassistent auf der Abteilung für Innere Medizin des Städtischen Krankenhauses München-Oberföhring tätig. Zur Zeit arbeite ich in der gleichen Funktion in der I. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Prof. Dr. Hess für die Überlassung des Themas und die tatkräftige und freundliche Unterstützung während der Ausführung der Arbeit.

Auch Frau Wimmer sei an dieser Stelle für ihre wertvollen Hinweise und Ratschläge bei den Laborarbeiten herzlich gedankt.

